

VŠB – Technická univerzita Ostrava
Fakulta elektrotechniky a informatiky

í

DIPLOMOVÁ PRÁCE

2017

Bc. Jana Javůrková

VŠB – Technická univerzita Ostrava
Fakulta elektrotechniky a informatiky
Katedra kybernetiky a biomedicínského inženýrství

**Návrh a realizace programu pro segmentaci a automatizovanou analýzu
makulárních lézí**

Design and implementation of a program for segmenting and automated
analysis of macular lesions

Zadání diplomové práce

Student: **Bc. Jana Javůrková**
Studijní program: N2649 Elektrotechnika
Studijní obor: 3901T009 Biomedicínské inženýrství
Téma: **Návrh a realizace programu pro segmentaci a automatizovanou analýzu makulárních lézí**
Design and implementation of a program for segmenting and automated analysis of macular lesions
Jazyk vypracování: čeština

Zásady pro vypracování:

1. Obecné principy diagnostiky pacientů s VPMD.
Stručně - cílem je uvedení do oblasti diagnostiky onemocnění sítnice.
2. Specifická problematika věkem podmíněné makulární degenerace.
Stručně - formulovat s ohledem na potřebu zavedení pojmů pro následující řešení.
3. Princip hodnocení segmentace a geometrických parametrů makulárních lézí lékařem.
Popis postupu lékaře při hodnocení snímku, jaké jevy, oblasti na snímku hledá a jak je eventuálně hodnotí - kvalitativně, kvantitativně.
4. Návrh a realizace programu v programovacím jazyku JAVA pro automatické zpracování obrazu na hodnocení geometrických parametrů makulárních lézí a jejich progresivní analýzu.
S ohledem na postup lékaře, tj. "co hledá lékař v obraze", posoudit možnosti použití tohoto systému a návrh modulu pro hodnocení geometrických parametrů pro napodobení tohoto algoritmu experimentováním s vybranými snímky.
5. Automatizované zpracování vybraných snímků systémem a zhodnocení výsledků.
Pokud se ukáží výsledky dosažené v bodu 4 jako nadějně, provést zhodnocení vybrané sady klinických snímků automatizovaně a porovnat s hodnocením provedeným standardně lékařem.
6. Statistické zhodnocení výsledků pro vybranou skupinu pacientů.
Provést statistické zhodnocení výsledků metodami matematické statistiky na souboru dat pacientů, provést diskusi výsledků s ohledem na použité metody statistického zpracování.
7. Celkové zhodnocení výsledků dosažených v diplomové práci.

Seznam doporučené odborné literatury:

- [1] LITSCHMANNOVÁ, Martina. *Úvod do statistiky*. Ostrava: VŠB - TU Ostrava, 2011. Dostupné z: <http://mi21.vsb.cz/modul/uvod-do-statistiky>.
- [2] LIČEV, Lačezar. *Analýza, modelování, rozpoznávání a vizualizace procesu měření objektů na snímcích*. 1. vyd. Brno: Computer Press, a.s., 2010. ISBN 978-80-2513-296-8, EAN 9788025132968. Knihy vydané prostřednictvím www.vydejteknihu.cz.
- [3] HLAVÁČ, Václav a Miloš SEDLÁČEK. *Zpracování signálu a obrazu*. Pracovní verze skriptu v tisku pro studenty. Praha: ČVUT v Praze, 1999. 116 s.
- [4] KOLÁŘ, Petr. *Věkem podmíněná makulární degenerace*. 1. vyd. Praha: Grada, 2008, 148 s. ISBN 978-80-247-2605-2.

Formální náležitosti a rozsah diplomové práce stanoví pokyny pro vypracování zveřejněné na webových stránkách fakulty.

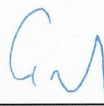
Vedoucí diplomové práce: **prof. Ing. Lačezar Ličev, CSc.**

Datum zadání: 01.09.2015

Datum odevzdání: 28.04.2017



doc. Ing. Jiří Koziolek, Ph.D.
vedoucí katedry



prof. RNDr. Václav Snášel, CSc.
děkan fakulty

„Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracovala samostatně. Uvedla jsem všechny literární
prameny a publikace, ze kterých jsem čerpala“

V Ostravě dne: 24.4.2017

.....
Podpis autora

Poděkování

Poděkování za pomoc a vedení patří panu profesorovi Ing. Lačezaru Ličevovi, CSc., prof.h.c. za jeho cenné rady a diskuze, ale i za jeho přátelský přístup při tvorbě mé diplomové práce. Dále bych ráda poděkovala panu MUDr. Tomáši Zaydlarovi za jeho pomoc při sběru a získávání klinických dat a za jeho odborné komentáře. Velké poděkování také patří za morální podporu během celého mého studia Janu Lantorovi, mé rodině a všem přátelům.

Abstrakt

Mezi nejzávažnější oční onemocnění bezesporu patří věkem podmíněná makulární degenerace, která je onemocněním, které může u lidí nad 60 let způsobovat slepotu. Vlhká forma tohoto onemocnění je závažnější, ale existují způsoby terapie, které dokáží zastavit její progresi. U suché formy věkem podmíněné makulární degenerace lze jen doporučit příjem vitamínů pro správnou funkci retinálních buněk. Z tohoto důvodu je velmi důležité tyto pacienty sledovat, vyvíjet nástroje a hledat způsoby, jak pozastavit progresi vlhké i suché formy makulární degenerace. Praktická část této práce se zaměřuje na vývoj algoritmu, který zvládne automatizovaně ohraničit makulární lézi pomocí parametrické aktivní kontury a vyhodnotit velikost plochy očního pozadí, kterou zasahuje a tím podává informaci o stavu makulárního onemocnění.

Klíčová slova

Věkem podmíněná makulární degenerace, onemocnění sítnice, diagnostické metody očního lékařství, fundus kamera, štěrbinová lampa, oftalmoskop, optická koherenční tomografie, parametrická aktivní kontura, segmentace obrazu

Abstract

Age related macular degeneration is one of the most challenging eye disease which is cause of blindness of people older than 60 years. Exsudative form of AMD is more difficult form nevertheless there are therapeutic methods for stopping its progression, Different form of the disease is dry form which is not possible to treat – the only way to influence its progression is using vitamins for proper cell metabolism. Special focus is now on new segmentation methods which can help physicians to evaluate stage of the disease and how to treat it. This thesis is focusing on development of segmentation of AMD in clinical pictures using parametric active contours. Segmented picture is evaluated to get the information about lesion.

Key words

Age related macular degeneration, eye disease, diagnostic methods in ophthalmology, fundus camera, slit lamp, ophthalmoscope, optical coherence tomography, parametric active contour, segmentation in clinical pictures

Obsah

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK A SYMBOLŮ	9
SEZNAM ILUSTRACÍ.....	10
SEZNAM TABULEK A SCHÉMAT	12
ÚVOD.....	13
KAPITOLA 1 ANATOMIE A FYZIOLOGIE OČNÍ KOULE.....	14
1.1 OČNÍ KOULE.....	14
1.1.1 Vrstvy oční koule	14
1.1.2 Vnitřní část oční koule	15
1.2 PŘEDNÍ OČNÍ SEGMENT	16
1.2.1 Rohovka.....	16
1.2.2 Duhovka.....	16
1.2.3 Čočka	17
1.2.4 Ciliární těleso	17
1.3 ZADNÍ OČNÍ SEGMENT.....	17
1.3.1 Sítnice	17
1.3.2 Oční pozadí.....	20
1.4 OPTICKÝ SYSTÉM.....	21
1.4.1 Zraková ostrost.....	21
KAPITOLA 2 VĚKEM PODMÍNĚNÁ MAKULÁRNÍ DEGENERACE.....	23
2.1 RIZIKOVÉ FAKTORY VPMD	23
2.2 ETIOPATOGENEZE ONEMOCNĚNÍ.....	24
2.3 SUCHÁ FORMA VĚKEM PODMÍNĚNÉ MAKULÁRNÍ DEGENERACE	26
2.4 VLHKÁ FORMA VĚKEM PODMÍNĚNÉ MAKULÁRNÍ DEGENERACE.....	28
2.4.1 Ablace retinálního pigmentového epitelu	28
2.4.2 Choroidální neovaskulární membrána	29
KAPITOLA 3 ZÁKLADNÍ A POKROČILÉ VYŠETŘOVACÍ METODY V OFTALMOLOGII A JEJICH VÝZNAM PRO DIAGNOSTIKU VĚKEM PODMÍNĚNÉ MAKULÁRNÍ DEGENERACE	30
3.1 ZÁKLADNÍ VYŠETŘOVACÍ METODY VPMD.....	30
3.1.1 Optotypy.....	30
3.1.2 Amslerova mřížka.....	31
3.1.3 Oftalmoskopie	32
3.1.4 Štěrbínová lampa	33
3.2 POKROČILÉ VYŠETŘOVACÍ METODY VPMD	34
3.2.1 Fundus kamera.....	34
3.2.2 Fluorescenční angiografie	35
3.2.3 Optická koherenční tomografie.....	36

KAPITOLA 4 NEJPOUŽÍVANĚJŠÍ METODY SEGMENTACE MAKULÁRNÍCH LÉZÍ PRO HODNOCENÍ

VPMD V KLINICKÝCH OBRAZECH	39
4.1 SEGMENTACE S VYUŽITÍM PRAHOVÁNÍ OBRAZU	39
4.2 SEGMENTACE NA ZÁKLADĚ TEXTURY OBRAZU	40
4.3 SEGMENTACE NA ZÁKLADĚ MORFOLOGIE OBRAZU	41
4.4 SHLUKOVÁ ANALÝZA OBRAZU	42
4.5 HODNOCENÍ METOD SEGMENTACE.....	43

KAPITOLA 5 PRAKTICKÁ ČÁST

5.1	PODMÍNKY PRO ZÍSKÁNÍ PACIENTSKÝCH DAT A POUŽITÉ POSTUPY PRO VYTVOŘENÍ PROGRAMU PRO SEGMENTACI MAKULÁRNÍCH LÉZÍ	46
5.2	VÝVOJ PROGRAMU MACULAR ANALYZATOR	47
5.2.1	Načtení obrazu	47
5.2.2	Převod obrazu z RGB na stupně šedi	48
5.2.3	Filtrace obrazu.....	49
5.2.4	Ostření obrazu	51
5.2.5	Úprava kontrastu s použitím histogramu.....	52
5.2.6	Segmentace makulární léze parametrickými aktivními konturami.....	56
5.2.7	Výpočet plochy ohraničené oblasti.....	59
5.3	VÝSLEDKY SEGMENTACE A MĚŘENÍ U KONKRÉTNÍCH PACIENTŮ	60
5.3.1	Výsledky měření pro pacienta 3	60
5.3.2	Výsledky pro pacienta 13.....	65
5.3.3	Výsledky měření pro pacienta 25	70
5.3.4	Výsledky měření pro pacienta 1	74
5.4	STATISTICKÉ ZHODNOCENÍ VÝSLEDKŮ MĚŘENÍ	78
ZÁVĚR		81
LITERATURA		82
SEZNAM PŘÍLOH		85

Seznam použitých zkratek a symbolů

AHE	Adaptive histogram equalization
AMD	Age Related Macular Degeneration
AREDS	Age Related Eye Disease Study
AF	Autofluorescence
AFG	Autofluorescenční angiografie
CDF	Kumulativní distribuční funkce
CLAHE	Contrast Limited Adaptive Histogram Equalization
CNS	Centrální nervová soustava
CNV	Choroideální neovaskularizace
FAF	Fundus autofluorescence
FT	Fourierova transformace
GA	Geografická atrofie
ICG	Indocyaninová angiografie
IOP	Intraocular pressure
LED	Light-Emitting Diode
OCT	Optical Coherence Tomography
RPE	Retinální pigmentový epitel
SD	Spectral Domain
TD	Time Domain
VPMD	Věkem podmíněná makulární degenerace
WT	Wavelet transformace
∇	Gradient
α, β, γ	Váhové koeficienty
σ	Směrodatná odchylka
σ^2	Rozptyl
μ	Střední hodnota

Seznam ilustrací

Obrázek 1: Oční koule s popisem struktur celého oka a očního pozadí.....	14
Obrázek 2: Ilustrace jednotlivých vrstev sítnice, jimiž prochází světlo k fotoreceptorům Zdroj: [45].....	18
Obrázek 3: OCT snímek sítnice s vyznačením všech jejích vrstev. Na snímku je zdravá sítnice bez onemocnění VPMD. Zdroj: [37].....	19
Obrázek 4: Snímek zdravého levého oka. Oční pozadí foceno fundus kamerou Vlevo: Odstup očního nervu s makulou Vpravo: Detail papily a cévního řečiště.....	20
Obrázek 5: Snímek 70 leté pacienty s nálezem CNV.....	23
Obrázek 6: Nálezy drúz u dvou patientek	25
Obrázek 7: Suchá forma VPMD u dvou pacientů.	27
Obrázek 8: Vyšetřovací optotypy typu ETDRS Zdroj: [14].....	30
Obrázek 9: Amslerova mřížka, zdroj: [9]	31
Obrázek 10: Vyšetření s pomocí oftalmoskopu. Vlevo: Přímá oftalmoskopie Vpravo: Nepřímá oftalmoskopie. Vyšetřující má nasazen na hlavě nepřímý oftalmoskop a v ruce drží čočku určenou pro nepřímou oftalmoskopii (nejčastěji se využívá čočka s optickou mohutností 20D) Zdroj: [10].....	32
Obrázek 11: Štěrbínová lampa Reichert a ukázka vyšetření pacienta lékařem Zdroj: [15][41]	33
Obrázek 12: Schéma funkce fundus kamery. Zdroj bílého světla (nejčastěji halogenová výbojka) osvětluje oční pozadí na které se paprsky odrazí a skrze složitou aperturu dopadá na detektor. Zdroj: [18].....	34
Obrázek 13: FA nález CNV, 70–letá pacientka	35
Obrázek 14: OCT vyšetření vlhké formy VPMD	37
Obrázek 15: Režim autofluorescence využívaného k diagnostice suché formy VPMD.....	37
Obrázek 16: Schématický náčrt rozložení intenzit jasu digitálního obrazu [12].....	39
Obrázek 17: Srovnání FT a WT transformace [46]	41
Obrázek 18: Matematická morfologie obrazu.	42
Obrázek 19: Načtení obrázku do okna programu. Vlevo nahoře se zobrazuje název pacienta (v tomto případě anonymizovaný pacient). Dále zde lze nalézt velikost snímku a vlevo dole údaj o čase, kdy byl získán	48
Obrázek 20: Jasové hodnoty v jednotlivých kanálech. Vlevo: červený kanál Uprostřed: zelený kanál Vpravo: modrý kanál.....	48
Obrázek 21: Převod obrazu na stupně šedi za pomocí funkce Geyscale	49
Obrázek 22: Ukázka funkce Gaussovy filtrace. Vlevo: Originální obraz Vpravo: Filtrovaný obraz po aplikaci konvoluční masky 5x5, která způsobila jeho rozmazání.....	50
Obrázek 23: Porovnání metod ostření obrazu Vlevo: Běžný vysokofrekvenční filtr s konvoluční maskou 3x3 Vpravo: Laplaceův filtr.....	51
Obrázek 24: Ukázka funkce histogramu a rozložení intenzit jasu obrazu jednoho z patientských snímků Vlevo: Obraz po filtraci Vpravo: Histogram filtrovaného snímku	53
Obrázek 25: Ekvalizace histogramu Vlevo: Snímek po ekvalizaci a normalizaci Vpravo: Ekvalizovaný histogram	54
Obrázek 26: Metoda CLAHE Vlevo Průběh algoritmu CLAHE, na kterém je znázorněn rozdíl ve výsledném kontrastu oproti původnímu obrazu Vpravo: Snímek po dokončeném algoritmu CLAHE	55
Obrázek 27: Funkce parametrické kontury. Zde je použit obrázek, který byl předzpracován běžnou metodou ekvalizace histogramu. Vlevo: Inicializační kontura Vpravo: Ohraničení léze červenou konturou	58
Obrázek 28: Funkce parametrické kontury. Zde je použita k předzpracování obrazu metoda AHE, která daleko lépe upravila kontrast obrazu a kontura tedy lépe ohraničila geografickou atrofii. Vlevo: Inicializační kontura Vpravo: Ohraničení léze červenou konturou	58

Obrázek 29: Kalibrace měření dle velikosti průměru papily	59
Obrázek 30: Výsledek měření plochy léze ohraničené červenou konturou. Výsledek měření je uveden v mm ² vlevo dole	60
Obrázek 31: Pacient 3, 72–letý muž, geografická atrofie a drúzy	61
Obrázek 32: Kalibrace měření	61
Obrázek 33: Převod snímku na stupně šedi	62
Obrázek 34: Úprava jasu	62
Obrázek 35: Doostření Sharp filtrem	63
Obrázek 36: Metoda CLAHE pro zvýšení kontrastu	63
Obrázek 37: Iniciální kontura	64
Obrázek 38: Ohraničení geografické atrofie konturou	64
Obrázek 39: Přiblížení snímku k segmentované části	65
Obrázek 40: Snímek levého oka 70–ti letého muže	66
Obrázek 41: Kalibrace měření	66
Obrázek 42: Převod na stupně šedi	67
Obrázek 43: Úprava jasu	67
Obrázek 44: Doostření Sharp filtrem	68
Obrázek 45: CLAHE metoda pro úpravu kontrastu	68
Obrázek 46: Inicializační kontura	69
Obrázek 47: Ohraničení léze konturou	69
Obrázek 48: Snímek levého oka s diagnostikovanou geografickou atrofií	70
Obrázek 49: Převod na stupně šedi	71
Obrázek 50: Úprava jasu	71
Obrázek 51: Doostření pomocí Sharp filtru	72
Obrázek 52: Metoda CLAHE pro zvýšení kontrastu	72
Obrázek 53: Iniciální kontura	73
Obrázek 54: Ohraničení léze konturou	73
Obrázek 55: Snímek 72–leté pacientky s výskytem CNV. Foceno v režimu Red-Free	74
Obrázek 56: Úprava jasu	75
Obrázek 57: Doostření pomocí Sharp filtru	75
Obrázek 58: Metoda CLAHE pro úpravu kontrastu	76
Obrázek 59: Náčrt iniciální kontury	76
Obrázek 60: Ohraničení makulární léze konturou	77

Seznam tabulek a schémat

Tabulka 1: Srovnání úspěšnosti různých kombinací metod pro úspěšnou segmentaci drúz v obraze	40
Tabulka 2: Shrnutí různých texturních metod	41
Tabulka 3: Statistické vyhodnocení měření velikosti makulární léze pro soubor dat GA	79
Tabulka 4: Statistické vyhodnocení výsledků měření pro soubor dat CNV	80
Tabulka 5: Obsah přiloženého DVD	85
Schéma 1: Schéma vyšetření pacienta, který se obrací na lékaře s obtížemi s viděním. Obvodní oftalmolog bývá první volbou pacienta, ale je možné se obrátit přímo na specializované vitreoretinální pracoviště, kde se provádí pokročilá vyšetření	45
Schéma 2: Schéma hodnocení snímků očního pozadí lékařem na jednotlivých diagnostických modalitách. Nejpoužívanějšími přístroji jsou fundus kamera, optická koherenční tomografie, autofluorescenční angiografie a ICG angiografie	46
Schéma 3: Funkce programu pro segmentaci makulárních lézí	47

Úvod

V očních ambulancích každoročně přibývají pacienti s onemocněním, které způsobuje deformace obrazu a později výpadek centrálního vidění vedoucí k tomu, že pacient není schopen rozeznávat tváře, řídit automobil, číst a dostatečně se orientovat. Jedná se o onemocnění postihující stejně ženy i muže a jejím největším rizikovým faktorem je stáří a celkově špatná životospráva, která vede k poruše metabolismu buněk sítnice. Toto onemocnění se nazývá věkem podmíněná makulární degenerace, která se vyskytuje ve dvou formách – vlhké a suché. Rizikovější je exsudativní, vlhká, forma tohoto onemocnění, která se dá pomocí anti-VEGF injekcí do sklivce pozastavit, ale ne zcela vyléčit. Druhá forma onemocnění, suchá, postihuje více pacientů, ale její progresi je pomalejší vedoucí až ke geografické atrofii makulární oblasti sítnice.

Terapeutické metody, které jsou používány k léčbě exsudativní formy onemocnění by nevedly k optimálnímu výsledku u suché formy onemocnění, kde se využívá pouze luteinových potravinových doplňků a vhodných potravin s obsahem vitamínů, které napomáhají správnému buněčnému metabolismu.

Mnoho studií se v současné době věnuje sledováním toho, jak se bude vyvíjet počet pacientů s tímto onemocněním v dalších letech. Bylo zjištěno, že počty pacientů stále porostou, a proto je zájem vědců soustředěn i k rozvoji metod, které mohou lékařům napomáhat včasné zachytit a zhodnotit stupeň onemocnění, aby se co nejvíce zpomalila jeho progresi. V každé oční ambulanci jsou k dispozici základní vyšetřovací přístroje a metody, které dokáží nemoc rozpoznat. Běžně se využívá Amslerovy mřížky, optotypu, oftalmoskopu, šterbinové lampy a fundus kamery a angiografie. K pokročilejším, někdy bohužel i doplatkovým, metodám patří optická koherenční tomografie, která dokáže zobrazit sítnici nejen z frontálního pohledu, ale i transverzálně v řezu jednotlivými vrstvami sítnice, kde lze spolehlivě určit, jak vážně je sítnice postižena.

Tato diplomová práce se svým zaměřením připojuje ke druhé skupině vědců, která se zaměřuje na pomoc lékařům s hodnocením patientských snímků a určení, jak velká plocha makulární oblasti sítnice je postižena. V terminálním stádiu, kdy je oční pozadí zasaženo geografickou atrofií se dbá na to, aby se tato atrofie dále nerozvíjela. S nástrojem, který je schopen tuto lézi detekovat a určit plochu, na které se nachází, je možné hodnotit její parametry a doporučit pacientovi vhodnou úpravu životosprávy, aby nedocházelo k další progresi onemocnění.

Ve spolupráci s některými středočeskými nemocnicemi bylo nasnímkováno několik pacientů, s geografickou atrofií, choroidální neovaskularizací a výskytem drúz, které byly využity k vytvoření nástroje pro jejich analýzu. Pro rozvoj co nejúčinnějšího nástroje byly využity výsledky mnoha studií, které se zabývaly segmentací makulárních lézí a některé z těchto metod byly vzájemně porovnány pro optimální a přesný výsledek. Výsledná segmentace jednotlivých snímků je doplněna výpočtem plochy těchto lézí.

Tento program byl vytvářen v programovacím jazyce JAVA 1.8 a vývojovém prostředí Eclipse Neon.3 a v teoretické části byl pro správné pochopení problematiky doplněn anatomií očního bulbu, charakteristikou Věkem podmíněné makulární degenerace, diagnostickými metodami a popisem nejčastějších segmentačních metod, které jsou využity v praktické části, která se zabývá popisem samotného nástroje pro segmentaci snímků z fundus kamer některých ze zmiňovaných nemocnic.

Kapitola 1

Anatomie a fyziologie oční koule

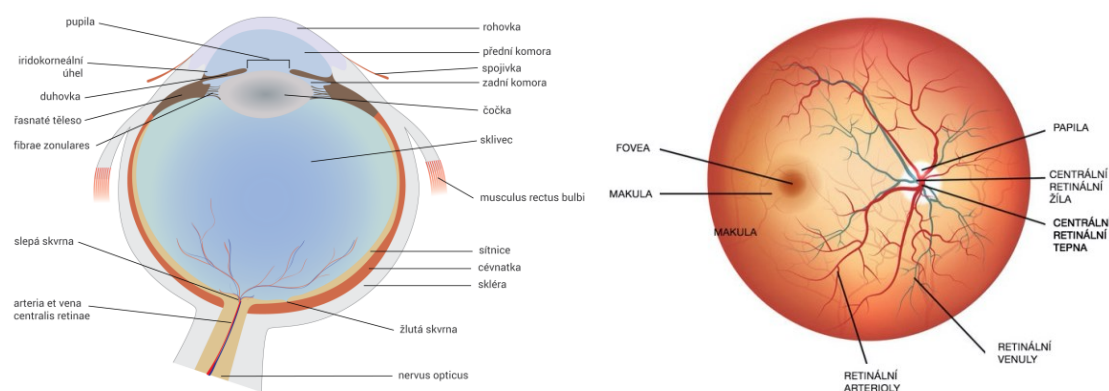
Jedním z nejdůležitějších lidských smyslů je zrak. Slouží ke vnímání světla různých intenzit a barev o vlnových délkách v rozmezí 400–750 nm. Nejnižší hodnota intenzity světla, kterou je schopné lidské oko rozlišit, se označuje jako absolutní práh o hodnotě přibližně 10^{-17} J.

Rozlišovací schopnost je hlavní funkcí zraku – rozlišuje barevný a černobílý kontrast a kontury. Správným rozlišovacím schopnostem napomáhají pohyby oka, bez kterých by bylo vidění neefektivní.

Stálý tvar oka je udržován jeho pevnými obaly, kterými jsou rohovka a skléra a také nitrooční tlak (IOP¹). Nitrooční tlak se u zdravého člověka pohybuje okolo 2–2,9 kPa (15–22 torrů) a závisí na tvorbě komorové tekutiny v corpus ciliare, která odtéká do Schlemmova kanálu. [8][36]

1.1 Oční koule

Oční bulbus (*bulbus oculi*) je zrakovým orgánem, který leží v ochranném tukovém polštáři v dutině očníce (*orbita*). Skládá se z několika vrstev a vnitřních částí. [8]



Obrázek 1: Oční koule s popisem struktur celého oka a očního pozadí

Vlevo průřez celým očním bulbem od rohovky přes čočku, sklivec, sítnici, až po odstup očního nervu. Na okrajích lze vidět okohybné svaly a spojivku. Zdroj: [45]

Vpravo obrázek očního pozadí s vyznačením nejdůležitějších struktur – papily, sítnicových cév, makuly, fovey a periferní části sítnice. Zdroj: [45]

1.1.1 Vrstvy oční koule

Vnější vazivová vrstva oka (*tunica fibrosa bulbi*) se skládá z:

1. Rohovka (*cornea*) – zakřivená, průhledná část
2. Bělíma (*sclera*) – neprůhledná a méně zakřivená část

¹ IOP – běžně užívaná zkratka nitroočního tlaku. Odvozeno z anglického „*Intraocular pressure*“

Rohovka a bělima tvoří vnější obal bulbu. Rohovka má tvar vypouklého skla a je tvořena z tenkých a průhledných vazivových lamel. Její povrch tvoří asi 1/6 povrchu oční koule a je silně inervována. Místo přechodu rohovky ve sklěru se nazývá *limbus*.

Skléra je téměř bezcévná a pokrývá asi 80 % oční koule. Je tvořena hustým fibrilárním vazivem, a proto vypadá jako šlacha a je mléčně bílá. Upínají se na ni okohybné svaly a v zadní části z ní odstupuje oční nerv (*n. opticus*). Okolo očního nervu jsou průchody pro cévy a oční nervy.

Na přední straně oka, pokrývá od limbu přední stranu skléry spojivka (*tunica conjunctiva*). Spojivka je sliznicí zadní plochy víček, která pokrývá celou viditelnou část skléry až k rohovce, kde navazuje na její epitel.

Střední cévnatá vrstva (*tunica vasculosa bulbi*) se skládá z:

1. Duhovka (*iris*)
2. Řasnaté těleso (*corpus ciliare*)
3. Cévnatka (*choroidea*)

Cévnatka přiléhá z vnitřní strany k vazivové sklěře, která na ní přiléhá z vnitřní strany v zadních dvou třetinách oční koule. Cévnatka zajišťuje výživu ostatních částí oka díky velkému množství cév a je oddělena vrstvou pigmentových buněk od sítnice.

V přední části přechází cévnatka v kruhovitý val – řasnaté těleso. Podkladem řasnatého tělesa je ciliární sval (*musculus ciliaris*), tvořený hladkou svalovinou. Na vnitřním okraji řasnatého tělesa tvoří vlákénka závěsný aparát čočky. Elasticita čočky a činnost ciliárního svalu napomáhají akomodaci – dochází při ní ke změně optické mohutnosti čočky.

Duhovka má kruhovitý tvar s centrálním otvorem – zornicí. Leží před čočkou a je individuálně zabarvená. Duhovka má funkci clony, která reguluje množství světla, které proniká do oka. Průměr zornice ovládají dva svaly – rozvěrač a svěrač zornice (*m. dilator sphincteret. pupillae*).

Nejsložitější vrstvou oční koule je sítnice, která obsahuje světločivé buňky, nervové buňky, nervová vlákna a pigmentový epitel. Sítnice vystýlá zadní část oka od okraje řasnatého tělesa dozadu, kde na ni dopadají světelné paprsky. Tato část sítnice se nazývá světločivnou částí (*pars optica retinae*).

Ve slepé části (*pars caeca retinae*) už sítnice nemá světločivé ani nervové buňky, pouze buňky epithelového charakteru, které vznikly přeměnou Müllerových buněk sítnice.

1.1.2 Vnitřní část oční koule

Vnitřní část očního bulbu tvoří:

1. Sklivec (*corpus vitreum*)
2. Čočka (*lens*)
3. Komorový mok (*humor aquosus*)
4. Přední komora oční (*camera oculi anterior*)
5. Zadní komora oční (*camera oculi posterior*).

Sklivec je čiré a průhledné rosolovité těleso, které vyplňuje zadní prostor očního bulbu od zadní plochy čočky po zadní oční stěnu. Na vnitřním obvodu řasnatého tělesa je zavěšena čočka, která je

volně přiložena na zadní část duhovky. Čočka rozděluje prostor přední komory – prostor mezi duhovkou, čočkou a rohovkou od zadní oční komory – prostor mezi zadní plochou duhovky a čočky, kde je umístěn závěsný aparát čočky. [8]

1.2 Přední oční segment

Mezi jedno z nejčastějších rozdělení oční koule je na přední a zadní oční segment. Přední oční segment tvoří asi 1/3 celého očního bulbu a skládá se z těchto struktur:

1. Rohovka
2. Duhovka
3. Čočka
4. Ciliární těleso

1.2.1 Rohovka

Rhovka tvoří společně se spojivkou a slzným filmem mechanickou a chemickou bariéru mezi vnějším prostředím a vnitřním prostředím oka. Je to transparentní tkáň, která tvoří 1/6 přední části oka.

Povrch rohovky je pokryt slzným filmem, který chrání její epitel mechanicky a imunologicky. Slzný film je tvořen ze tří vrstev, které na sebe navazují – olejová, vodní a mucinová.

Rhovka je tvořena z několika vrstev:

Epitel rohovky tvoří asi 10 % její celkové tloušťky. Tato vrstva má nejrychlejší schopnost regenerace – obnovuje se každých 7 dní. Tuto obnovu zajišťují limbální buňky.

Bowmanova membrána nasedá na epitel rohovky a je tvořena kolagenními vlákny. Tato vrstva nemá schopnost obnovy a v případě jejího porušení vzniká rohovková jizva.

Rhovkové stroma tvoří kolagenní fibrily uspořádané do lamel. Stroma tvoří přibližně 90 % z celé tloušťky rohovky a má jen velmi malou schopnost regenerace.

Descemetskou membránu tvoří kolagenní fibrily. Je to velmi pevná vrstva, která se s věkem ztlustňuje a která je schopna regenerace s pomocí funkčních endotelových buněk.

Endotel rohovky je tvořen hexagonálními buňkami a je umístěn na vnitřní straně rohovky. Funkce endotelu je hlavně v zajištění konstantní hydratace, *transparenci* a v zajištění konstantní optické mohutnosti rohovky. Endotelové buňky nemají téměř žádnou schopnost regenerace. [8]

1.2.2 Duhovka

Duhovka má tvar mezikruží se středovým otvorem – zornicí a odděluje přední oční komoru od zadní oční komory. Povrch duhovky tvoří stroma, které vytváří typickou kresbu duhovky, která je vidět při pohledu zepředu. Hlavní funkcí duhovky je funkce clony – rozevírá zornici (*mydriasa*²), nebo ji svírá (*miosa*³). [8]

² Mydriasa – rozšíření zornice

³ Miosa – zúžení zornice

1.2.3 Čočka

Čočka je uložena v předním očním segmentu za zornicí. Její velikost je v průměru 9–10 mm a její tloušťka je přibližně 3,7 mm (při akomodaci na blízko se čočka ztlusťuje). Má schopnost měnit vyklenutí a tím optickou mohutnost. Základní hodnota optické mohutnosti je 15–20 dioptrií. Čočka má hlavně funkci akomodace, udržení vlastní transparentnosti a výrazně ovlivňuje výslednou refrakci.

Před působením komorové vody na čočku, které by způsobilo její zakalení, chrání čočku pouzdro, které je na přední straně tlustší a na zadní straně tenčí. [8]

1.2.4 Ciliární těleso

Ciliární těleso má tvar mezikruží a je uloženo těsně za duhovkou. Uvnitř je vazivové stroma a svazky hladké svaloviny. Denní produkce komorového moku je z ciliárního tělesa je asi 0,2–0,3 ml. [8]

1.3 Zadní oční segment

Zadní oční segment je označení pro oblast sítnice, sklivce a zrakového nervu. [8]

1.3.1 Sítnice

Sítnice je vnitřní vrstvou oční koule. Je rozdělena na dvě části – *pars optica retinae* a *pars caeca retinae*. Pars optica je vymezena k zadnímu okraji řasnatého tělesa při ora serrata. Pars caeca pokrývá zadní plochu řasnatého tělesa a duhovky (*pars ciliaris* a *pars iridica retinae*).

Optická část sítnice má světločivé elementy, které naléhají k pigmentovému epitelu (RPE⁴). Světločivé buňky jsou prvními neurony zrakové dráhy.

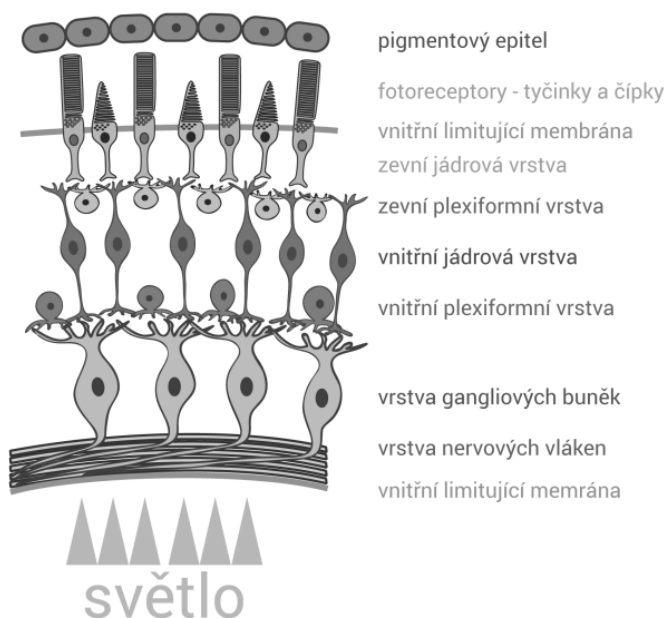
Druhými neurony zrakové dráhy jsou bipolární buňky, které se nachází uprostřed sítnice a tvoří střední vrstvu buněk. Vnitřní vrstva sítnice je tvořena gangliovými buňkami (vrstva nejbližší vnitřnímu povrchu sítnice), které jsou třetími neurony a které se při vnitřním povrchu sbíhají v optický nerv.

Jedenáctivrstevná stavba sítnice je tvořena spojením tří vrstev neuronů ve vrstvách synapsí. Jednotlivé vrstvy se nazývají (od nejhlubší vrstvy směrem k vnitřnímu povrchu sítnice):

1. Bázální membrána pigmentového epitelu – Bruchova membrána
2. Stratum pigmentosum – pigmentový epitel
3. Vrstva fotoreceptorů – světločivé výběžky
4. Stratum limitans externum – výběžky Müllerových buněk
5. Zevní vrstva jader – jádra tyčinek a čípků
6. Zevní plexiformní vrstva – nervová vlákna a synapse mezi tyčinkami a čípků a bipolárními buňkami
7. Vnitřní vrstva jader – jádra bipolárních buněk a ostatních nervových buněk sítnice
8. Vnitřní plexiformní vrstva – nervová vlákna a synapse mezi bipolárními buňkami a gangliovými buňkami
9. Vrstva gangliových buněk
10. Vrstva nervových vláken – sbíhající se neurity gangliových buněk v optický nerv

⁴ RPE – zkratka anglického: „*Retinal pigment epithelium*“

11. Stratum limitans internum spojení výběžku Müllerových podpůrných buněk na nitroočním povrchu sítnice



Obrázek 2: Ilustrace jednotlivých vrstev sítnice, jimiž prochází světlo k fotoreceptorům
Zdroj: [45]

Retinální pigmentový epitel

Buňky RPE mají funkci transportní – zajišťují výměnu tekutin a kyslíku mezi cévnatkou a sítnicí, výživu fotoreceptorů, účastní se fagocytózy terčů fotoreceptorů a resyntézy rhodopsinu.

Tyčinky

Sítnice obsahuje asi 120 milionů tyčinek. Jsou rozděleny na několik oddílů:

1. Světločivý oddíl
2. Metabolický oddíl
3. Synaptický oddíl

Světločivý úsek tyčinky je tvořen plochými vesikuly, které jsou uspořádány nad sebe do sloupce v počtu přibližně 600–1000. Tyto vesikuly obsahují zrakové barvivo (purpur) rhodopsin. Rhodopsin při dopadu světelných paprsků bledne a tím vyvolává nervové vzruchy, které vystupují z tyčinky na opačném konci – neuritu světločivné buňky, který končí synapsemi s dendrity bipolárních buněk.

Čípky

Sítnice obsahuje 6–7 milionů čípků. Konstrukčně jsou čípky podobné tyčinkám – liší se tvarem, jsou kratší, silnější a mají kónický tvar. Jejich světločivý úsek má membránové duplikatury podobné vesikulám tyčinek. Barvivo, které je obsaženo v membránách je iodopsin, které je extrémně citlivé na červené světlo. Podobně jako je to u tyčinek, i iodopsin vyvolává nervový vzruch, který je veden na

synapse čípků s dendrity bipolárních buněk. Čípky obsahují odlišné typy svého barviva, které jsou citlivé na různé barvy světla a díky jejich kombinaci lze složit barevný obraz.

V porovnání s čípkami jsou tyčinky citlivější na malé množství světla. Čípky jsou schopny reagovat na světlo vyšší intenzity a oproti tyčinkám zajišťují vyšší ostrost vidění.

Bipolární buňky sítnice

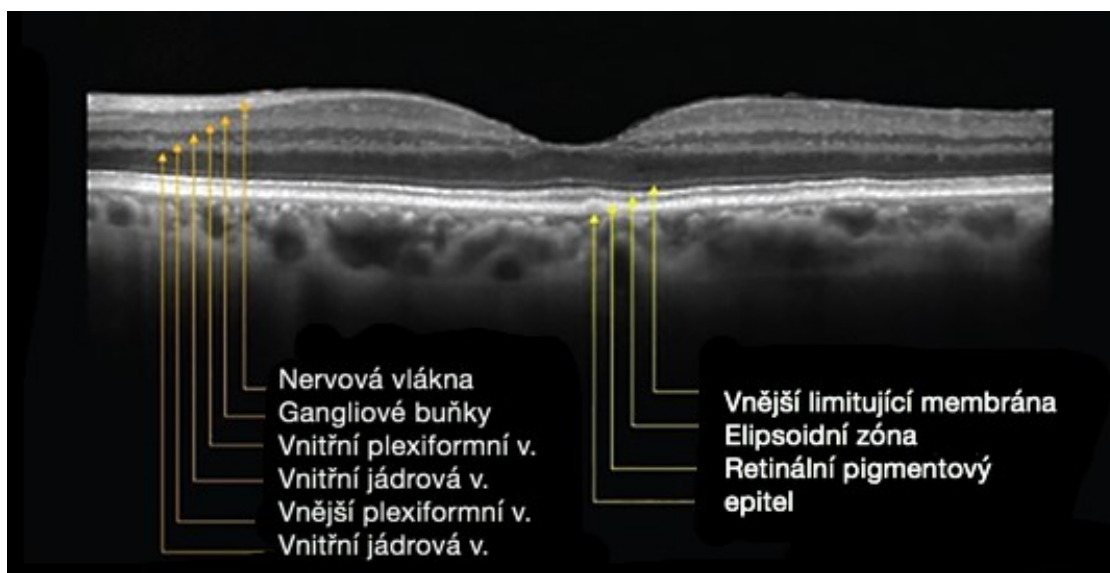
Tyto buňky se na sítnici vyskytují dvojího typu – difúzní a monosynaptické bipolární buňky. Difúzní buňky mají synapse s více perezepčními buňkami. Monosynaptické bipolární buňky mají synapsi jen s jedním čípkem – přenos vzruchu do CNS vypadá tak, že od čípku se vzruch přenáší na jednu bipolární buňku, poté navazuje na jednu gangliovou buňku a následně na jeden neuron v CNS, kde dále pokračuje po zrakové dráze.

Největší koncentrace čípků je ve fovea centralis, kde se nenachází tyčinky, které se v maximální míře koncentrují do vzdálenosti 20° od fovey. Koncentrace čípků značně ubývá směrem k periférii, kde se naopak zvyšuje koncentrace tyčinek.

Ve vrstvě bipolárních buněk se dále nachází asociační aparát sítnice, kam patří horizontální a amakrinní buňky. Horizontální buňky spojují větší množství synapsí mezi prvním a druhým neuronem. Amakrinní buňky spojují synapse mezi druhým a třetím neuronem.

Gangliové buňky

Buňky na povrchu sítnice (viz. obrázek č.3), které se spojují v oční nerv pomocí svých bezmyelinových neuritů jsou velké multipolární nervové buňky, které svými dendrity sahají až do vnitřní plexiformní vrstvy (synaptická spojení s bipolárními buňkami).



Obrázek 3: OCT snímek sítnice s vyznačením všech jejích vrstev. Na snímku je zdravá sítnice bez onemocnění VPMD.
Zdroj: [37]

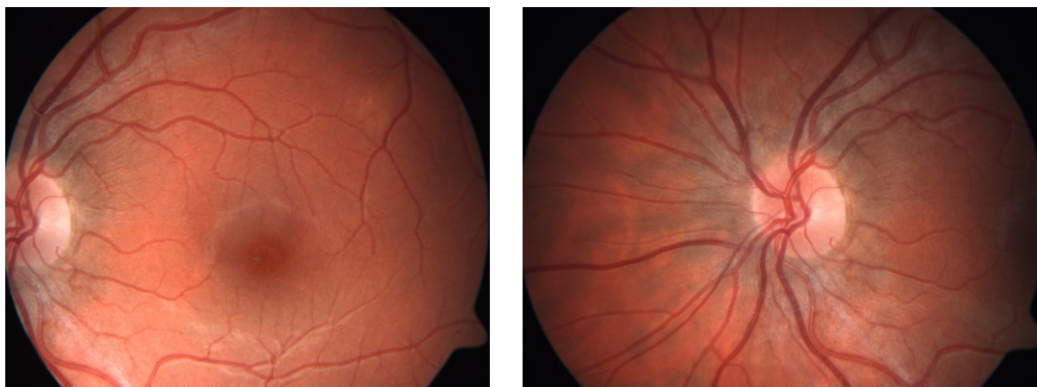
Müllerovy buňky

Podpůrné buňky, které společně s astrocyty a mikrogliemi patří do skupiny neuroglií. Müllerovy buňky jsou dlouhé cylindrické buňky uložené kolmo k povrchu sítnice. Tyto buňky jsou svou stavbou přizpůsobeny tomu, aby byly schopné podpůrné a vyživovací funkce pro nervové elementy. [8]

1.3.2 Oční pozadí

Oční pozadí je část sítnice vymezena dozadu od *ora serrata*. Jsou na něm rozeznatelné tři důležité části:

1. Terč zrakového nervu (*discus nervi optici*)
2. Žlutá skvrna (*macula lutea*)
3. Periferní sítnice



Obrázek 4: Snímek zdravého levého oka. Oční pozadí foceno fundus kamerou

Vlevo: Odstup očního nervu s makulou

Vpravo: Detail papily a cévního řečiště.

Terč zrakového nervu

Místo, kde se sbíhají všechna nemyelinisovaná nervová vlákna z gangliových buněk. Jedná se o okrouhlý terč velikosti okolo 1,5 mm, který se nachází na vnitřní straně od osy oka. Toto místo je úplně zaplněno nervovými vlákny a na pohled se jedná o bělavou a lehce vystouplou strukturu (*papilla nervi optici*) uprostřed které je jamka. Středem jamky vstupuje *a. centralis retinae* a následně se dále bohatě větví po celé sítnici. Paralelně s *a. centralis retinae* vstupuje i *v. centralis retinae*.

Terč zrakového nervu je charakterizován úplnou absencí světločivých elementů. Jedná se taky o místo, kde je sítnice pevně spojena s hlubšími vrstvami sítnice – stejně jako *ora serrata*. Na ostatních místech sítnice jen volně leží na RPE přitisknutá tlakem sklivce.

Žlutá skvrna

Oblast nejostřejšího vidění se nachází zevně od slepé skvrny a oční osy. Makula se skládá převážně z čípků a nenachází se v ní větší cévní větve, proto má nažloutlou barvu. Po celé její ploše jsou zejména zevní (světločivé) segmenty čípků, které jsou tvarově odlišné od jiných čípků a jsou podobné tyčinkám svým protáhlým tvarem. Středová oblast makuly je vklesnutá, to je způsobeno odkloněním bipolárních a gangliových buněk do stran.

Žlutá skvrna je rozdělena do několika částí:

1. Umbo
2. Foveola
3. Fovea
4. Parafovea
5. Perifovea

Ve fovee (*fovea centralis*) probíhá zorná osa oka. Díky tomu, že jsou v této části jen světločivé segmenty, je fovea centralis místem nejostřejšího vidění s maximální rozlišovací schopností. Na jejím dně je okolo 2 500 čípků, v centrálním místě jamky, kde se nenachází tyčinky, je okolo 35 000 čípků a v celé ploše jamky je okolo 100 000 čípků. Těla s jádry čípků jsou odkloněny bokem, ale světločivé části jsou přesně v ose dopadajícího světla.

Jednotlivé části na sebe navazují. Umbo je nejstřednější část makuly, kterou obklopuje foveola nacházející se ve fovee, kterou obklopuje parafovea a perifovea.

Periferní sítnice

Hustota fotoreceptorů klesá směrem od makuly k periferii. Čípky se na rozdíl od tyčinek na periferii téměř nenachází. [8]

1.4 Optický systém

Optický systém oka je složen z těchto částí:

1. Rohovka
2. Přední komora
3. Nitrooční čočka
4. Sklivec
5. Sítnice

Hlavní bod optického systému leží na optické ose, která je přímkou, která prochází předním předmětovým ohniskem F_p , zadním obrazovým ohniskem F_z a středem rohovky (kulová plocha). Kolmo na optickou osu prochází hlavním bodem hlavní roviny H. Paprsek, který vychází z okraje předmětu projde optickým středem U (uzlový bod), aniž by se zlomil. Zraková osa se od optické osy odchyluje o cca 5° a prochází foveou. [8]

1.4.1 Zraková ostrost

Zraková ostrost, nebo-li visus, je dána hodnotou *minimum separabile*⁵. Jde o schopnost rozlišení dvou bodů v prostoru v jejich vzájemné minimální vzdálenosti. Jejich vzájemná vzdálenost a vzdálenost od oka určuje i vzdálenost jejich obrazu na sítnici. Minimum separabile je vlastně úhel, který svírají paprsky vycházející z těchto dvou bodů. Zraková ostrost je tím větší, čím je menší tento úhel.

Dalšími aspekty, které ovlivňují zrakovou ostrost jsou:

1. Hustota a zapojení fotoreceptorů

⁵ Minimum separabile – označení pro minimální zorný úhel

2. Celková zdatnost optického systému
3. Intenzita osvětlení
4. Kontrast
5. Neporušenost zrakové dráhy

Nejmenší hodnota minimum separabile je ve fovea centralis a je to dáno nejvyšší hustotou světločivých receptorů, čípků. Čípky jsou zde přímo zapojeny na bipolární a gangliové buňky v poměru 1:1. Mimo foveu centralis je méně čípků a více tyčinek. Na periférii sítnice je více fotoreceptorů přímo spojeno s jednou gangliovou buňkou a tím je snížena i zraková ostrost. Při sníženém osvětlení jsou čípky ve fovea centralis mimo funkci, tento stav se označuje jako *fyziologický centrální skotom*. [8][36]

Kapitola 2

Věkem podmíněná makulární degenerace

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je onemocnění, které patří mezi nejčastější příčiny ztráty zraku ve vyspělých zemích u osob nad 60 let. Jedná se o onemocnění, které je zapříčiněno stárnutím, poruchou správného metabolismu buněk sítnice, nesprávnou životosprávou nebo kouřením. Podle [5] byla v roce 2000 ve Spojených Státech VPMD diagnostikována u devíti miliónů pacientů a do roku 2020 je nadále předpokládán nárůst tohoto počtu na dvojnásobek vzhledem k delší průměrné délce života. Mnoho studií se zabývalo průzkumem, zda jsou VPMD zasaženy častěji ženy než muži. Jednotlivé výzkumy se jednoznačně neshodly, které pohlaví je více onemocněním postihováno. Do budoucna může VPMD způsobit velkou ekonomickou zátěž pro vyspělé země, které by musely zvládnout finančně náročnou péči o slepé ve věkové kategorii nad 60 let. Péče o pacienty postižené slepotou zahrnuje rehabilitace, kompenzační pomůcky, pobyty ve specializovaných centrech pro nevidomé a sociální dávky. Z tohoto důvodu jsou vědecké výzkumy soustředěny na vývoj takové léčby, která by dokázala zabránit vzniku slepoty, nebo jejímu odvrácení na co nejdelší dobu. [13][33]



Obrázek 5: Snímek 70 leté pacienty s nálezem CNV

Vlevo nativní snímek z fundus kamery,

Vpravo fluorescenční angiografie

2.1 Rizikové faktory VPMD

Jak bylo zmíněno v úvodu kapitoly, VPMD je onemocnění multifaktoriální. Jeho rozvinutí může způsobovat dědičnost (rodinná anamnéza), nesprávná životospráva, obezita, diabetes mellitus, kardiovaskulární rizikové faktory, genetické faktory, hypertenze, nebo kouření.

Mnoho klinických studií se zabývalo výzkumem rizikových faktorů VPMD. Nejvyšší shodu měly studie zkoumající narůstající prevalenci a incidenci onemocnění s narůstajícím věkem. V porovnání s mladými lidmi měli lidé nad 75 let sedmáctkrát vyšší riziko vzniku VPMD a s každou další dekádou věku nad 60 let narůstá dvojnásobně. Studie se zabývají i jednotlivými populacemi. Bylo

prokázáno, že neovaskulární forma VPMD je mezi černošskou populací vzácná, stejně jako bilaterální slepota. Podobně se vyskytuje časná VPMD u bílé rasy jako u černošské, u které je delší progresse pokročilých forem onemocnění. Důvodem této vyšší odolnosti může být vyšší výskyt melaninu v sítnici, který ji chrání proti nadměrné expozici modrým světlem. Výsledky studií zkoumající vliv pohlaví prokázaly dvojnásobnou prevalenci u žen nad 75 let před mladšími ženami. Exsudativní forma onemocnění postihuje častěji ženy než muže ve stejné věkové kategorii. Některé výzkumy tuto teorii vyvracejí a dokazují, že rozdíly mezi pohlavími nehrají roli.

Mezi dalšími diskutovanými faktory jsou oční rizikové faktory, kde může hrát roli zabarvení duhovky, které poskytují lepší ochranu RPE sítnice proti vysoké expozici světla. Tato ochrana je dána výskytem melaninu, který má ochranný efekt a který funguje jako ochrana před volnými radikály. Dalšími očními rizikovými faktory může být taky hypermetropie⁶ nebo katarakta⁷.

Rozporuplné výsledky měly studie zkoumající vliv hypertenze a kardiovaskulárních onemocnění. Výsledky prokázaly negativní vliv hypertenze na progresi VPMD a spojitost vysokého výskytu VPMD u pacientů po infarktu.

Podle studie AREDS⁸ byl u kuřáků prokázán vyšší výskyt vlhké formy VPMD než u nekuřáků.

Prevalence onemocnění byla zkoumána několika studiemi v různých zemích na základě podobných kritérií. Výsledky všech studií se shodly v tom, že výskyt suché formy VPMD je výrazně větší (10–15x) než výskyt vlhké formy.

V současnosti není dostupný žádný lék, který suchou formou onemocnění byl schopen vyléčit, a proto je velice důležité diagnostikovat onemocnění co nejdříve, než dojde k jeho výrazné progresi vedoucí ke ztrátě centrálního vidění. Protože se jedná o oboustranné onemocnění (bilaterální), je vždy vysoká pravděpodobnost postižení druhého oka, pokud je postižené první oko rozvinutou formou VPMD. [13][33]

2.2 Etiopatogeneze onemocnění

Jednoznačnou příčinou vzniku VPMD je stárnutí. Mezi fyziologické procesy, které nejsou projevy VPMD patří úbytek nervových vláken sítnice a gangliových buněk (to způsobuje atrofii vnitřní vrstev sítnice a ztrátu foveolárního reflexu). Postupně dochází k ubývání fotoreceptorů a hromadění lipofuscinu v buňkách RPE. Lipofuscin způsobuje omezení životnosti a funkce buněk za postupného ztlustění Bruchovy membrány a vzniku drobných drúz. Na snímcích očního pozadí pacientů mohou být viditelné pigmentové nepravidelnosti a drúzy vedoucí až ke ztrátě očního reflexu.

V první fázi onemocnění dochází ke vzniku malých skupin lézí, které jsou charakterizovány kumulací depozit v hloubce sítnice (drúzy). Mohou začít narůstat nové krevní cévy z choroidey retinálním směrem. Tomuto stádiu vzniku novotvořených cév se říká neovaskularizace. Dalším projevem je vznik krvácení pod neuroepitelem – tomuto stavu se říká hemoragická ablace RPE.

⁶ Hypermetropie – dalekozrakost

⁷ Katarakta – šedý zákal, zkalení čočky

⁸ AREDS z anglického *Age Related Eye Disease Study*

Makulárními strukturami, které bývají postiženy VPMD jsou:

1. Neuroretina
2. Pigmentový list
3. Bruchova membrána
4. Choroidea (choriokapilaris)

Mezi strukturální změny retinálních struktur patří:

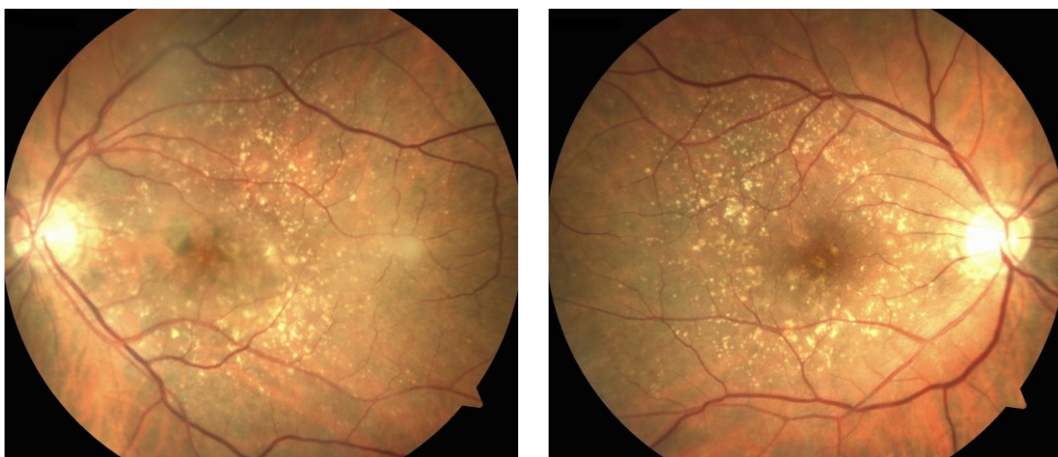
1. Ztlustění Bruchovy membrány
2. Vznik drúz
3. Atrofie buněk
4. Choroidální neovaskularizace

Ztlustění Bruchovy membrány

Na správné funkci Bruchovy membrány závisí správná funkce fotoreceptorů. zajišťuje difuzi mezi choriokapilaris a RPE a správnou funkci RPE.

Drúzy

Mohou být symetrické i variabilní, a to jak tvarem, tak lokalizací. Podle jejich typu a množství se dá předpokládat progresi onemocnění. Drúzy způsobují funkční a morfologické poškození fotoreceptorů – jedná se o depozita patologického materiálu, které ovlivňují rozvoj VPMD. Velké a splývavé drúzy mohou být rizikem vzniku neovaskulární formy VPMD.



Obrázek 6: Nálezy drúz u dvou pacientek

Vlevo: snímek 71–leté pacientky s nálezem tvrdých drúz a CNV

Vpravo: snímek výskytu tvrdých drúz v periferii a měkkých drúz v centru makuly

Mezi základní klinické příznaky onemocnění jsou deformace obrazu – metamorfopsie, výpadek zorného pole – centrální skotom, a také výrazný pokles centrální zrakové ostrosti.

Věkem podmíněná makulární degenerace má dvě formy – vlhkou (exsudativní) a suchou (nonexsudativní). Obě tyto formy se od sebe významně liší ve svém vzniku i ve své progresi.

Suchá forma VPMD se rozvíjí pomaleji, ale v současné době neexistuje způsob, jak její progresi zastavit. Známý jsou pouze doporučení, jak rozvinutí onemocnění zpomalit – podáváním vhodných potravinových doplňků nebo změnou životosprávy. Vlhká forma VPMD má výrazně rychlejší progresi, ale pokud se včas diagnostikuje, může se vhodnou léčbou její progresi zastavit. V opačném případě může dojít do několika měsíců k výrazné ztrátě zraku.

Dle statistik se suchá forma onemocnění vyskytuje častěji než vlhká forma onemocnění. Z celkového počtu postižených je výskyt suché formy VPMD u 90 % nemocných a zbylých 10 % pacientů trpí vlhkou formou. [13][33]

2.3 Suchá forma Věkem podmíněné makulární degenerace

Suchá forma VPMD patří mezi onemocnění, u kterého prozatím nebyl nalezen vhodný způsob léčby. Onemocnění se objevuje zejména od 60–ti let věku a může být způsobeno nesprávnou životosprávou nebo dědičností. Nejdůležitější je včasná diagnostika, při které lékař stanoví, jak velká část sítnice je zasažena, případně pacientovi doporučí upravit jídelníček tak, aby zajistil dostatečný přísun karotenoidů, které jsou potřeba pro správnou metabolickou funkci sítnice. Tyto karotenoidy mohou být podávány i ve formě tablet jako doplněk stravy.

Zachycení rané formy VPMD je poměrně náročné, neboť drúzy, které způsobují deformace v obrazu jsou velmi často nenápadné a špatně detekovatelné. Buňky RPE se začínají plnit odpadními látkami (lipofuscinem) mají špatnou metabolickou aktivitu (porucha fagocytózy) a postupně odumírají.

Drúzy, které patří k prvním projevům onemocnění jsou vlastně nahromaděné metabolické zplodiny, které vypadají jako žlutavá depozita mezi bazální membránou RPE a Bruchovou membránou. Tato depozita následně poškozují smyslové receptory, které postupně začínají selhávat. Drúzy mají většinou všechny stejné histochemické složení – po obvodu jsou tvořeny neutrálními tuky, fosfolipidy a v centru se nachází glykosylová rezidua. V čem se drúzy mohou lišit je jejich vzhled, tvar a velikost. Tyto vlastnosti určují i jejich rozdělení na tvrdé a měkké drúzy.

Tvrdé drúzy mají menší velikost než 63 μm . Charakterizovány jsou jako malá okrouhlá a dobře ohraničená depozita žluté barvy, které vznikají nahromaděním lipidů v buňkách RPE, nebo ukládáním hyalinního materiálu ve vrstvách Bruchovy membrány. Při vyšetření pomocí oftalmoskopu jsou těžko pozorovatelná, a proto je lepší je pozorovat v Red-Free módu fundus kamery. Optimální je i použití fluorescenční angiografie.

Tvrdé drúzy se mohou postupem času zvětšovat, a to maximálně do velikosti 125 μm , kdy se podílí na narušení funkce RPE.

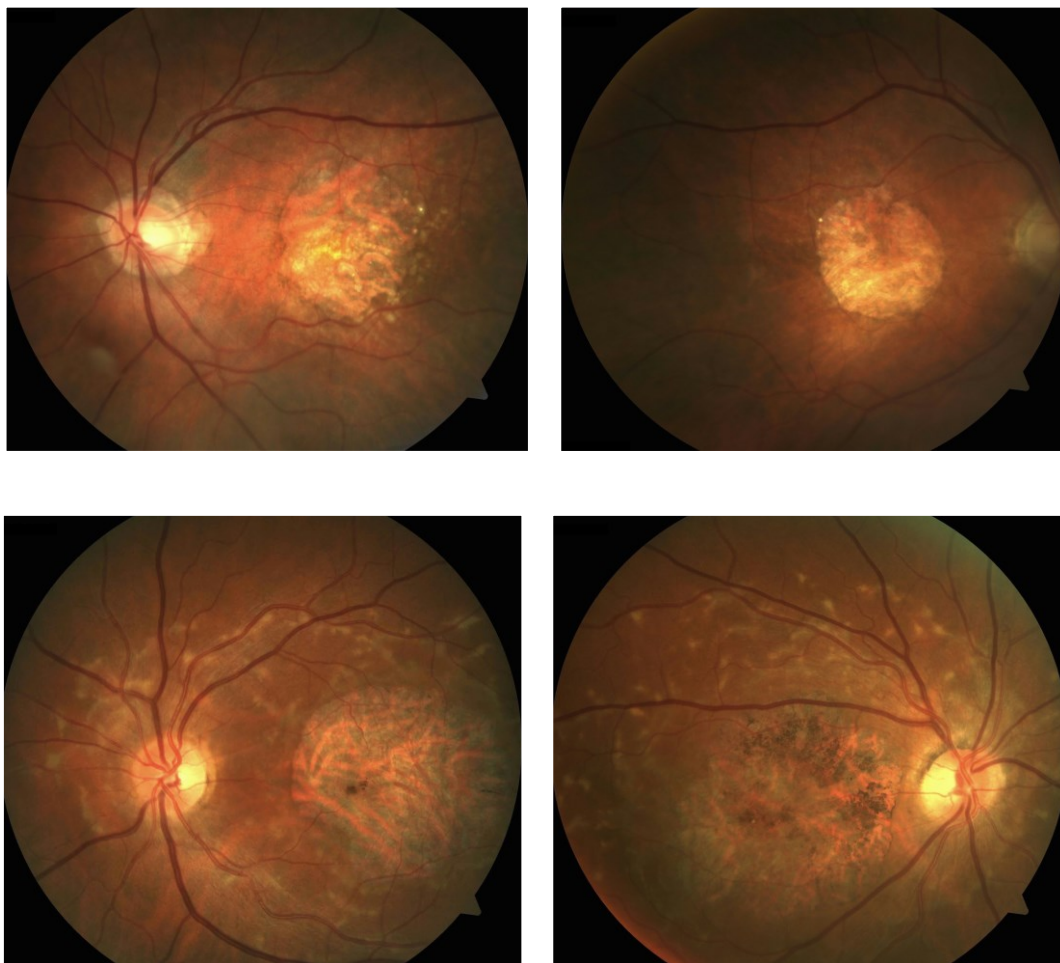
Měkké drúzy bývají neostře ohraničené útvary větší než 63 μm , které mohou postupem času splývat a vytvořit nepravidelnou ablaci RPE vedoucí ke vzniku atrofie ve vrstvě RPE a v choriokapilaris. Největším rizikovým faktorem měkkých drúz je to, že mohou vést ke zvratu do vlhké formy VPMD v intervalu okolo 5–ti let. Z tohoto důvodu je nutné drúzy sledovat a hlídat jejich progresi. Měkké drúzy se také projevují hyperfluorescencí z důvodu hromadění fluoresceinu v buňkách, který se při zvratu do vlhké formy šíří mimo drúzy.

V průběhu všech stádií onemocnění se objevují nepravidelnosti v RPE a díky změnám na úrovni této vrstvy vzniká hyperpigmentace, která je spojena s výskytem chorioretinální anastomózy. Dalším možným zvratem je migrace buněk RPE do subretinálního prostoru. Při vzniku hypopigmentace dochází spolu s výskytem drúz ke ztenčení vrstvy RPE a snížení obsahu melaninu, což je rizikovým faktorem přechodu onemocnění do vlhké formy.

Geografická atrofie (GA) je terminálním stádiem suché formy VPMD a lze ji charakterizovat jako ostře ohraničenou hypopigmentaci, depigmentaci, nebo úplnou ztrátu RPE. Dalším charakteristickým rysem je prosvítající chorioidea. V prvním stádiu tedy dojde k atrofii RPE a následně i choriokapilaris a neuroretiny. Dále se postižení rozšiřuje k oblasti fovey, která však nemusí být zasažena i několik let.

Geografická atrofie se může vytvořit už v primárním stádiu suché formy VPMD, po splynutí měkkých drúz, po oploštění ablace RPE, nebo následkem ruptury RPE.

Prognóza onemocnění se liší individuálně u každého pacienta. Od vzniku prvního ložiska ke vzniku slepoty uběhne přibližně 9 let. Onemocnění bývá binokulární a vykazuje asymetrické nálezy.



Obrázek 7: Suchá forma VPMD u dvou pacientů.
Nahoře snímky geografické atrofie 70-ti letého pacienta.
Dole nález geografické atrofie u 91 letého pacienta.

Jedním z vyšetření, které dokáže využít hromadění lipofuscinu v buňkách je metoda FA – fundus autofluorescence, která dokáže detekovat hyperfluorescenci, kterou emitují buňky plné lipofuscinu, při použití vhodného světla k jejich osvětlení. Díky této modalitě, kterou mají některé fundus kamery, nebo OCT přístroje, se mnohonásobně zlepši viditelnost drúz ve snímcích. FA metoda není určena k určení pouze drúz, ale i rozvinuté geografické atrofie. [13][33]

2.4 Vlhká forma Věkem podmíněné makulární degenerace

Vlhká forma VPMD je charakterizována ablací RPE, choroideální neovaskularizací (CNV) a subretinální hemoragií v oblasti žluté skvrny. Terminálním stádiem této formy VPMD je disciformní jizva.

2.4.1 Ablace retinálního pigmentového epitelu

Ablace RPE je rozdělena do několika kategorií

1. Drúzová
2. Sérozní
3. Hemoragická
4. Fibrovaskulární

Prognóza těchto ablací bývá špatná zejména tehdy, pokud je postiženo centrum fovey. Ablace RPE se projevuje elevací RPE od Bruchovy membrány.

Drúzovou ablaci tvoří mnohočetná měkká ložiska, která mohou později splývat a zvedat vrstvu RPE od Bruchovy membrány. Tento typ ablace je rizikový vzhledem ke vzniku CNV.

Sérozní ablace je charakterizována ostře ohraničeným ložiskem elevací buněk RPE naplněných serózní tekutinou. Serózní tekutina bývá nejčastěji čirá, někdy zkalená.

Poslední dva typy ablací jsou si podobné – oba obsahují CNV. Rozdíl mezi nimi je dán rozsahem krvácení, které je vyšší u hemoragické ablace RPE.

Ablace RPE se postupně vyvíjí v těchto fázích:

1. Přetrvávající ablace
2. Oploštěné ablace
3. Trhlina RPE
4. Vznik CNV

Přetrvávající ablace je stabilizovaná fáze bez přítomnosti CNV, která může pozvolna růst. Oploštěná ablace je méně častá fáze, která může vést až ke geografické atrofii. Ablaci RPE může doprovázet trhlina RPE, která se nachází při okraji ablace tam, kde RPE přechází z přiložené části v odchlípenou. Pokud je trhlinou postižena subfoveolární oblast je velmi rychle přerušen kontakt mezi buňkami RPE a fotoreceptory za vzniku absolutního centrálního skotomu. Během rozvoje trhliny může dojít ke vzniku subretinálního krvácení, nebo zřídka ke vzniku CNV, která následně velmi rychle progreduje do disciformní jizvy. Vznik CNV je nejrizikovější komplikací ablace RPE.

2.4.2 Choroidální neovaskulární membrána

Při vzniku chorioideální neovaskulární membrány (CNV) vzniká defekt Bruchovy membrány. Z choriokapilaris pak pronikají přes defekt novotvořené cévy do prostoru pod RPE a následně pod neuroretinu. Aktivita CNV se určuje podle velikosti edému neuroretiny.

Rozdělení CNV

1. Klasická CNV
2. Okultní CNV

Okultní CNV vzniká mezi RPE a choriokapilaris a je charakterizována rozvojem neovaskulárního komplexu. [13][33]

Kapitola 3

Základní a pokročilé vyšetřovací metody v oftalmologii a jejich význam pro diagnostiku Věkem podmíněné makulární degenerace

Vyšetřovacích metod, kterých se využívá při diagnostice VPMD je široká škála. Kromě základních metod se využívá i speciálních, které už bývají standardem na většině očních klinik.

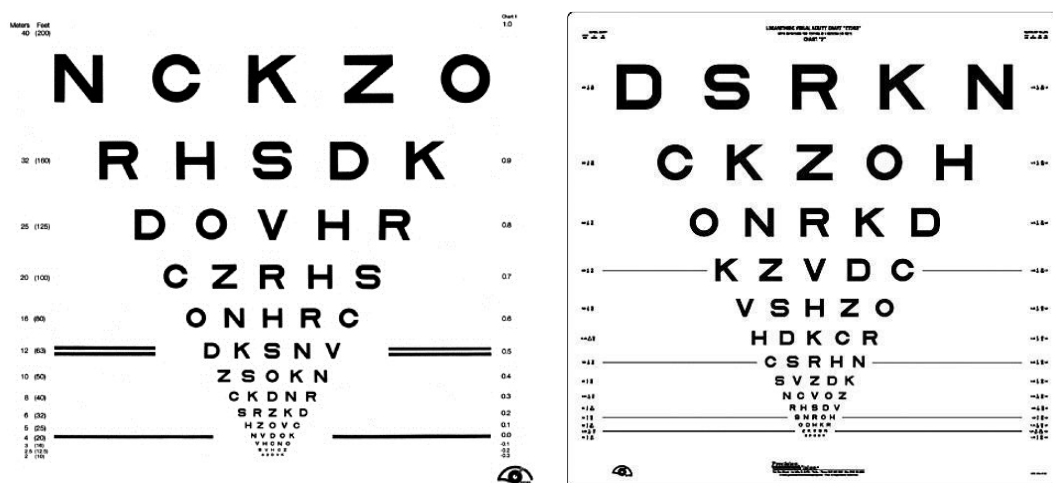
Mezi základní vyšetřovací metody patří vyšetření zrakové ostrosti pomocí optotypů, Amslerovy mřížky nebo biomikroskopické vyšetření za pomoci šterbinové lampy. Existují i speciální přístroje, které dají lékaři jasnou informaci o tom, jak se onemocnění vyvíjí a jak mohou postupovat v terapii. Mezi tyto metody patří vyšetření pomocí fundus kamery, fluorescenční angiografie, indocyaninová angiografie a optická koherenční tomografie. [1][3][7][23]

3.1 Základní vyšetřovací metody VPMD

3.1.1 Optotypy

Jednou ze základních veličin, která se využívá při hodnocení zrakových funkcí, je zraková ostrost. Toto vyšetření se využívá ke zjištění refrakčních vad, sledování progresí onemocnění a účinnosti různých terapií. Při tomto druhu vyšetření jsou opomíjeny kontrastní senzitivita i barvocit.

K vyšetření zrakové ostrosti se využívá optotypů, které obsahují znaky uspořádané do řad tak, že se tyto písmena a číslice po řádcích zmenšují. Klesající velikost písmen musí být konstruována tak, aby ztráta jedné řady zrakové ostrosti měla ten samý význam v jakékoli části optotypu. Tento progresivní pokles velikosti jednotlivých znaků je od jedné řady k druhé přibližně o 0,1 log jednotky velikosti znaku (přibližně 26 %).



Obrázek 8: Vyšetřovací optotypy typu ETDRS
Zdroj: [14]

Znaky na optotypu jsou konstruovány do trojúhelníku. Na každém řádku musí být minimálně 3 znaky a v každé řadě by měl být počet těchto znaků stejný. Odstup řad i znaků musí být stejně velký.

Hodnota zrakové ostrosti se určuje pomocí tzv. Snellova zlomku, který určuje nejmenší řadu, kterou vyšetřovaný rozlišil. Čítec zlomku určuje vzdálenost pacienta od optotypu a jmenovatel udává hodnotu, z jaké vzdálenosti by mělo znaky rozlišit oko s fyziologickou ostroší.

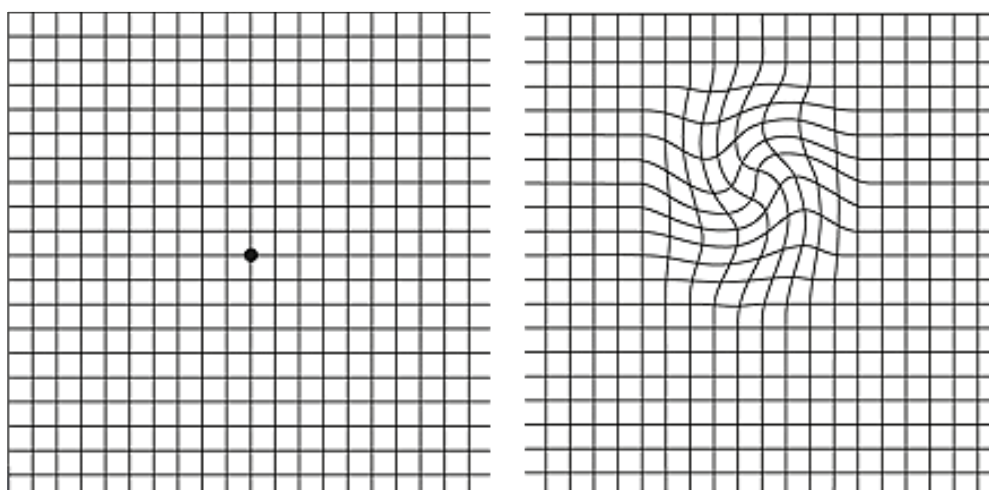
Základními testovacími vzdálenostmi jsou 4,5 nebo 6 m. Pokud by měl pacient vyšetřovanou zrakovou ostrost do dálky ze vzdálenosti 4 m a nebyl schopen čtení, vzdálenost se mu zkrátí na 1 m, musí se vyloučit porucha akomodace, a poté se k vlastní dálkové korekci použije adice +1 D.

Vyšetření zrakové ostrosti na blízko slouží ke zjištění schopnosti čtení. Základní testovací vzdáleností je 40 cm. Testy, které se používají při vyšetření obsahují slova, celé věty nebo odstavce textu o různých velikostech textu. Tento typ testu není tolik standardizovaný jako vyšetření na dálku. Nejčastěji se k vyšetření schopnosti čtení využívá Jaegerova tabulka. Jedná se o typ optotypu tvořen souvislým textem s postupně se zmenšujícím písmem, kterému je přiřazeno odpovídající numerické označení (J1, J2 atd.). Systém konstantně se snižujících písmen se zde nepoužívá jako u optotypů pro vyšetření na dálku. Výsledek vyšetření se nepřepočítává žádným zlomkem, jako to je u Snellenova optotypu, pouze se numericky označí nejmenší velikost písma, kterou vyšetřovaný přečetl. [1][3][7][23]

3.1.2 Amslerova mřížka

Jedno z vyšetření, které pacient může provádět sám, je vyšetření pomocí Amslerovy mřížky, které je velmi jednoduché a mělo by patřit ke standardnímu vyšetření u pacientů starších 50 let.

Amslerova mřížka je čtverečková síť s fixačním bodem uprostřed, která slouží k vyšetření metamorfopsií a centrálního skotomu. Díky pravidelnému samovyšetřování dokáže pacient včas odhalit vývoj VPMD a její zvrát ze suché formy do vlhké.



Obrázek 9: Amslerova mřížka, zdroj: [9]

Vlevo originální mřížka

Vpravo ukázka deformované mřížky, jak ji vidí pacient s rozvíjející se VPMD

Samovyšetření probíhá na každém oku zvlášť ze vzdálenosti přibližně 30 cm. Pacient se snaží fixovat na bod uprostřed mřížky a pozoruje, jestli při vyšetřování nedochází k deformacím. [1][23]

3.1.3 Oftalmoskopie

Metoda oftalmoskopie využívá světelného paprsku, který směřuje do oka a umožňuje jeho pozorování jak ve frontálním pohledu, tak v řezu. Je možné sledovat změny na cévách očního pozadí, cévnatce, sítnici i zrakovém nervu. Rozlišujeme oftalmoskopii přímou a nepřímou.

Přímá oftalmoskopie poskytuje jednoduchý rychlý pohled bez možnosti sledování hloubky obrazu a stereoskopického vjemu. Úhel obrazu je do velké míry omezený a technika vyšetření vyžaduje těsnou blízkost pacienta a vyšetřujícího lékaře.

Při nepřímé oftalmoskopii je naproti tomu možné pozorovat větší oblasti očního pozadí v převráceném obrazu, užívá se speciálně upravený zdroj světla a přídatné čočky, lupy kladené do blízké vzdálenosti oka. Vyšetřované zorné pole má přibližně 45 stupňů. K dispozici má vyšetřující lékař plně stereoskopický obraz a zároveň může posuzovat i hloubku obrazu. Z tohoto pohledu poskytuje metoda nepřímé oftalmoskopie více informací než přímá. Vyžaduje však větší dávku zručnosti a je obecně obtížnější. [1][3][7][23]



Obrázek 10: Vyšetření s pomocí oftalmoskopu.

Vlevo: Přímá oftalmoskopie

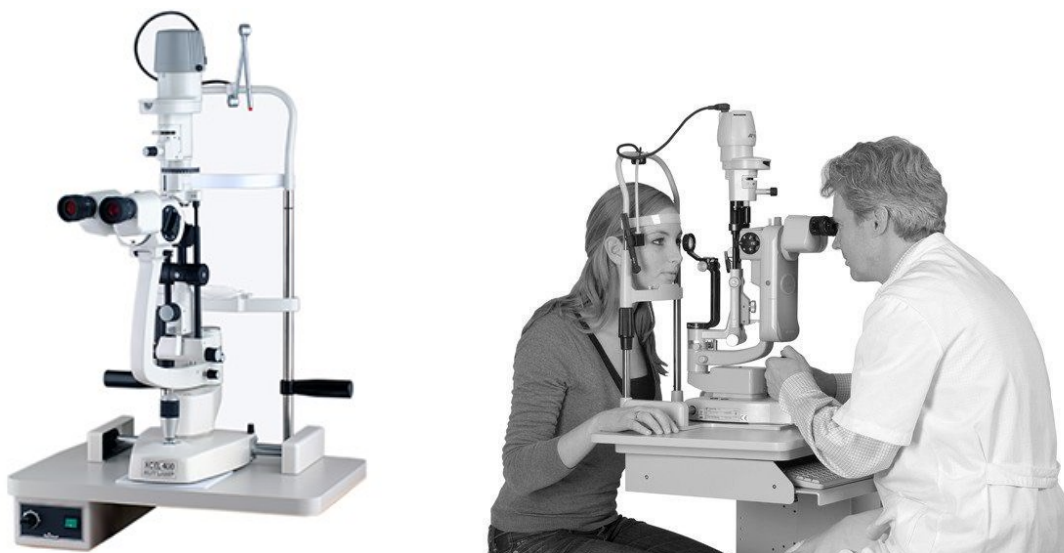
Vpravo: Nepřímá oftalmoskopie. Vyšetřující má nasazen na hlavě nepřímý oftalmoskop a v ruce drží čočku určenou pro nepřímou oftalmoskopii (nejčastěji se využívá čočka s optickou mohutností 20D)
Zdroj: [10]

3.1.4 Štěrbínová lampa

Štěrbínová lampa patří mezi nejčastěji využívané univerzální diagnostické přístroje v očním lékařství. Umožňuje velmi podrobné a komplexní vyšetření předního i zadního segmentu oka při stereoskopickém vjemu pozorovatele. Při vyšetření je možné sledovat i ty nejmenší detaily všech tkání oka včetně slzných kanálků, očních víček i očního pozadí, a zachytit tak symptomy případných očních abnormalit a nemocí.

Jedná se o speciální binokulární mikroskop vybavený vlastním světelným zdrojem. Při vyšetření z přístroje vychází úzký paprsek světla (prochází malou štěrbinou), který dokonale osvítí sledovanou část oka. Pro osvětlení se využívá buď přímý paprsek světla, nebo je oko nasvíceno difúzním světlem. Prohlížením nasvíceného segmentu oka pomocí mikroskopu pak lékař získá mnohonásobně zvětšený obraz pozorované oblasti. Pro získání obrazu v řezu je možné nezávisle měnit úhel zdroje světla a pozorovacího mikroskopu. Samotný přístroj se skládá ze 3 základních částí. První tvoří halogenový nebo LED zdroj světla s optickými filtry, dále zvětšovací soustava s různými stupni zvětšení a mechanické pohyblivé uspořádání přístroje pro nastavení přístroje do nejvhodnější pozice z hlediska optických vzdáleností.

Zdroj světla štěrbinové lampy je většinou možné různě měnit a usměrňovat (lze regulovat velikost, šířku, výšku i úhel osvětlení), před světelný zdroj se také v případě speciálních vyšetření předřazují různé filtry. Lampu lze propojit s různými přístroji (např. tonometrem), lze na ni připevnit vyšetřovací čočky, nebo jiné doplňky, které dovolují provádět i další oční vyšetření, například provést kontrolu zadního segmentu, nebo měřit nitrooční tlak. [1][3][7][23]



Obrázek 11: Štěrbínová lampa Reichert a ukázka vyšetření pacienta lékařem
Zdroj: [15][41]

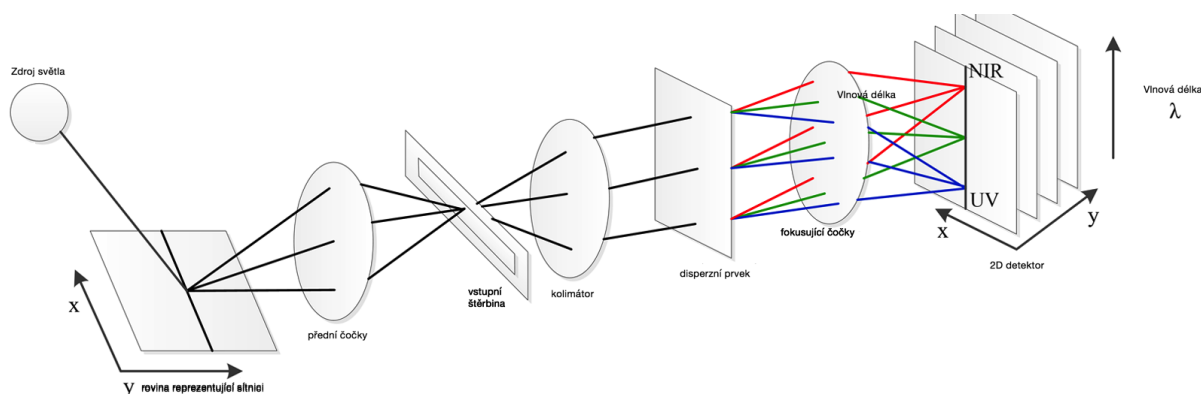
3.2 Pokročilé vyšetřovací metody VPMD

3.2.1 Fundus kamera

Fundus kamera, nebo také sítnicová kamera, patří mezi speciální oftalmologické vyšetření, která jsou používána k zobrazení očního fundu fotografickou cestou. S touto technologií lze pozorovat makulární změny a jejich progresi. Jako názorný příklad lze uvést VPMD, diabetickou retinopatii, nebo retinální krvácení. Při tomto vyšetření se mapuje klinický stav centrální části sítnice, její periferie a terč zřakového nervu. Mezi běžnou praxí také patří kombinace fotografování s fluorescenční angiografií (FAG) ke zvýraznění krevního řečiště zásobujícího celou oblast sítnice.

Princip fundus kamery vychází z metody nepřímé oftalmoskopie, kdy se využívá získávání snímku očního pozadí v červeném reflexu. Oko pacienta je osvětleno paprsky ze zdroje bílého světla, který je zabudován přímo v přístroji. Paprsek světla je vyslán ze zdroje skrz přední komoru, čočku a sklivec k sítnici (u některých starších přístrojů je třeba mít dostatečně dilatovanou zornici, což je potřeba, která u nových přístrojů nebývá již nutná a vyšetření se tím stává pohodlnější a rychlejší). Paprsek se na své cestě odráží od soustavy zrcadel, prochází skrz kotouč, který tvoří soustavu červeného, modrého a zeleného filtru a skrz otvor určený pro nefiltrované světlo. Následně paprsek projde soustavou šikmých zrcadel a optických členů, které ho soustřeďují na zrcadlovou plochu aperturního charakteru s centrálním otvorem, který slouží pro zpětný průchod paprsků odražených od sítnice. Proto je nutné, aby excitační paprsek dopadal mimo tento otvor. Poslední částí je objektiv, který se nachází blízko vyšetřovaného oka a kam paprsek vstupuje.

Excitační paprsek dopadá na sítnici a odráží se opačným směrem ven z oka přes kolimátor, který má tvar koblíhy, až do objektivu. Dále odražený paprsek postupuje skrz středový otvor aperturní reflexní plochy ke kondenzačním a korekčním členům do okuláru, nebo jsou za pomoci detektorů převáděny na elektrický signál. Ze získaných dat je sestaven výsledný obraz ve vysokém rozlišení (u některých přístrojů je toto rozlišení až několik miliónů pixelů) a zobrazen na obrazovce.



Obrázek 12: Schéma funkce fundus kamery. Zdroj bílého světla (nejčastěji halogenová výbojka) osvětluje oční pozadí na které se paprsky odrazí a skrze složitou aperturu dopadá na detektor. Zdroj: [18]

Výsledný obraz je vzpřímený, několikrát zvětšený. Toto zvětšení je závislé na důležitém faktoru – rozsahu zorného pole. Zorné pole se liší dle použitého přístroje a může být nastaveno v rozmezí od 15° se zvětšením 5x až ke 140°, kdy je obraz poloviční. Nejpoužívanější je zvětšení 2,5x při zorném

poli 30°–50°. V případě, že si lékař přeje zvýraznit pouze určité struktury neuroretiny, lze využít i různé barevné filtry.

Používané filtry pro fundus kamery:

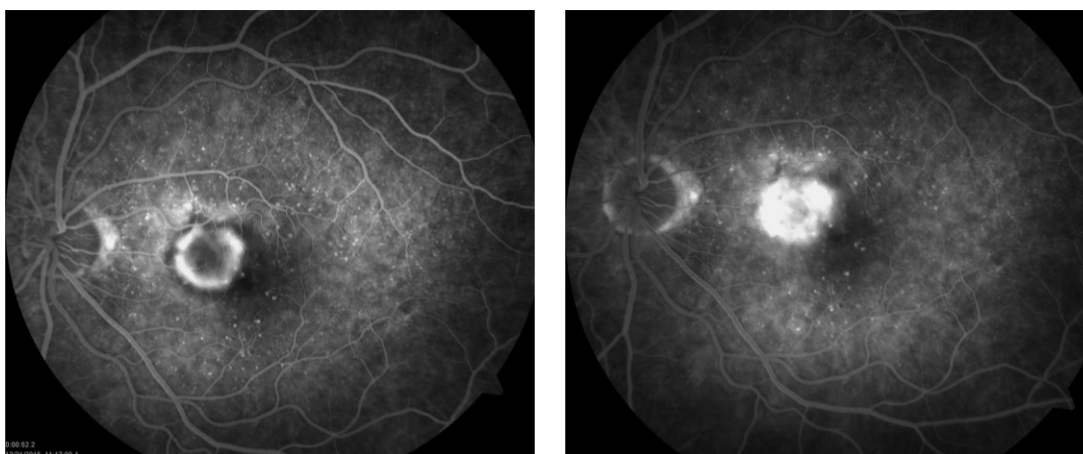
1. Červený filtr – filtrace světla o vlnové délce 640 nm (zvýšuje kontrast retinálních artérií)
2. Zelený filtr – filtrace světla o vlnové délce 540 nm (pro ICG angiografii)
3. Modrý filtr – filtrace světla o vlnové délce 450 nm (zvýraznění nervových vláken)
4. Žlutý filtr – filtrace světla o vlnové délce 560 nm (pouze u některých přístrojů)
5. Kombinace zeleného a modrého filtru – filtrace o vlnové délce 490 nm

Pro optimální hodnocení výsledků diagnostiky je výhodné mít k dispozici adekvátně vybavený počítač pro pohodlnou práci se získanými statickými snímky, kdy lékař už nepotřebuje spolupráci s pacientem a může daný snímek uložit a hodnotit i při pacientově pozdější návštěvě. [1][3][23]

3.2.2 Fluorescenční angiografie

Fluorescenční angiografie (FAG) patří k diagnostickým metodám, které využívají fluorescenční kontrastní látky sodné soli fluoresceinu, která je excitována studeným světlem. Díky této aktivaci molekul sodné soli fluoresceinu je možné pozorovat průchodnost a stav krevních cév a také stav hematookulární bariéry. Vyšetření má několik fází, jejichž průběh je dán plněním cév kontrastní látkou. Výslednému obrazu se říká angiogram, který je výsledkem sekvenčního snímání.

Vyšetření probíhá nejprve intravenózním podáním fluoresceinu, které se váže na erytrocyty a krevní sérum. Následně je sledována časná a pozdní fáze angiogramu. Fluorescein je vlastně žlutá kapalina, která je schopna absorbovat modré světlo o vlnové délce 485–500 nm. Poté, co je fluorescein excitován, začne emitovat elektromagnetické záření o vlnové délce 525–530 nm, která je vyšší než vlnová délka ozařujícího světla.



Obrázek 13: FA nález CNV, 70–letá pacientka

Sodná sůl fluoresceinu je organická sloučenina hnědo-oranžové barvy s chemickým vzorcem $C_{20}H_{12}O_5Na$, kterou produkuje kyselina ftalová s resorcinolem. Fluorescenci emituje alkalický roztok fluoresceinu o vlnové délce 520–530 nm, která odpovídá žlutozelenému světlu ve viditelném spektru. Ke zprostředkování obrazu se využívá fundus kamera.

Fluorescein má velmi malou molekulovou hmotnost, a proto neproniká fenestracemi choroidálních cév ani přes zevní ani vnitřní hematookulární bariéru. Fluorescein je inertní a vylučuje se ledvinami přibližně do 24 hodin po jeho aplikaci. Jen malá část fluoresceinu je vylučována játry. Intravenózní aplikace fluoresceinu způsobuje minimum nežádoucích reakcí. Barvivo se z 80 % váže na plazmatické proteiny a zbylých 20 % je volných schopno emitovat fluorescenci.

FAG vyšetření je využíváno u pacientů s podezřením na výskyt diabetické retinopatie, neovaskulárních cév, kapilární perfuze nebo ke zhodnocení rychlosti plnění cév. [1][3][7][16]

3.2.3 Optická koherenční tomografie

Optická koherenční tomografie (OCT⁹) je metoda, která byla do klinické praxe uvedena v roce 1997. Jde o neinvazivní bezkontaktní diagnostickou metodu, která poskytuje obrazy příčného řezu zkoumané tkáně.

Metoda je založena na interferenci nízko koherentního elektromagnetického záření s velkou vlnovou délkou, nejčastěji v blízké infračervené oblasti spektra (600–1300 nm) a dostatečně širokým spektrem (20–100 nm). Zdrojem záření jsou obvykle pulzní femtosekundové lasery nebo superluminescenční LED diody. Samotný princip je velmi podobný ultrazvukovému zobrazování, místo mechanických vln je použito elektromagnetické vlnění. Základem OCT je tzv. Michelsonův interferometr. Detekce odrazů záření z různých hloubek tkáně může být v praxi zajištěna dvěma odlišnými způsoby. Potom rozlišujeme optické koherenční tomografy pracující v časové (TD, Time domain) nebo frekvenční oblasti (SD, Spectral domain). Výsledný OCT obraz je tvořen na základě velikosti odrazů a časového zpoždění odražených světelných vln z různých hloubek tkáně. Z několika jednorozměrných skenů, které zaznamenávají míru odrazu v závislosti na hloubce tkáně, je nakonec sestaven dvourozměrný příčný řez tkání podobně jako B-mód ultrazvuku. Dále lze navíc rekonstruovat 3D obraz tkáně. Tvar interferenčního signálu určuje místa odrazu měřícího paprsku od zkoumané tkáně a popisuje strukturu tkáně, zatímco velikost odrazu světla na různých strukturách tkáně potom určuje typ tkáně. Místa s vyšší odrazivostí jsou obvykle v obraze kódovány jasnými barvami, tmavé barvy naopak kódují oblasti s nízkou mírou odrazu.

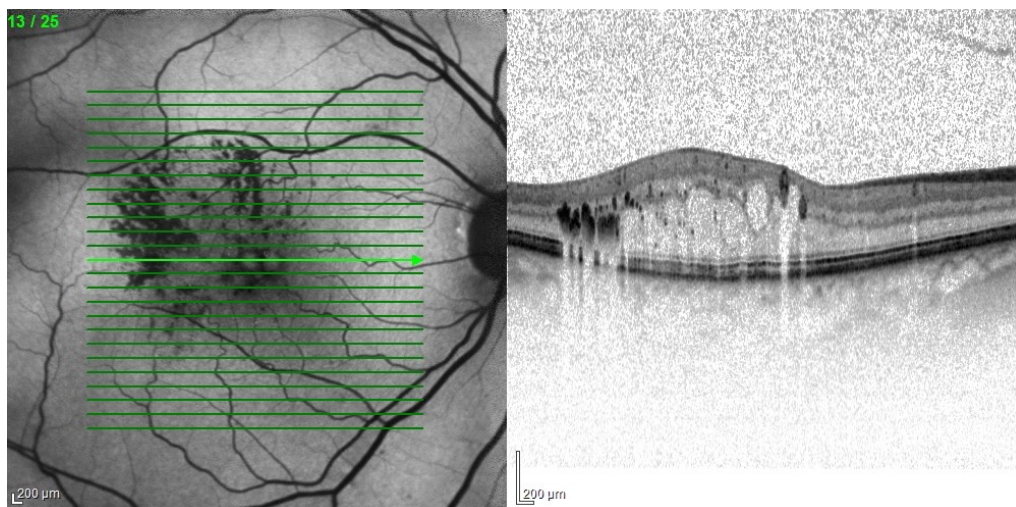
Jedná se o prakticky nenahraditelnou metodu, která se neustále vyvíjí a obohacuje se o mnoho modalit, které zajišťují komplexní diagnostiku očního pozadí s pomocí jednoho přístroje.

Mezi nástroje, které bývají nejčastější součástí OCT jsou:

1. Fluorescenční angiografie
2. Indocyaninová angiografie
3. Autofluorescence
4. Topografické skeny
5. 3D animace
6. Red-Free snímkování

Velkou výhodou OCT oproti jiným diagnostickým přístrojům je jeho vysoké rozlišení, které se pohybuje okolo 1–10 μm u spektrálních OCT.

⁹ OCT – z anglického „Optical coherence tomography“

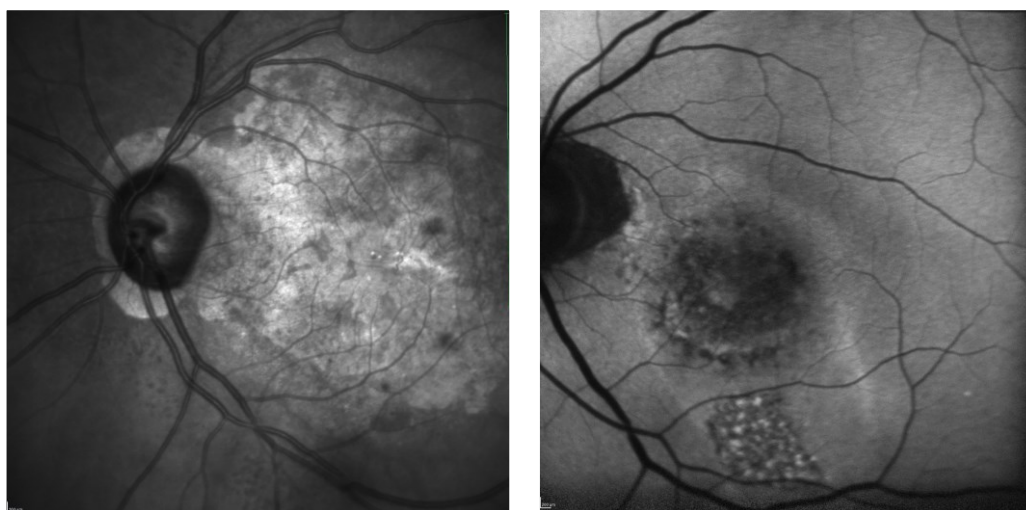


Obrázek 14: OCT vyšetření vlhké formy VPMD

Vlevo je zobrazena oblast OCT řezů

Vpravo řez makulou ve vyznačené oblasti

Vyšetření pomocí OCT je neinvazivní a bezkontaktní. K získání obrazu očního pozadí je využito světlo, které je transpupilárně vysíláno k sítnici, kde se v jednotlivých vrstvách odráží a vrací se zpět na detektor, který jej zachycuje a následně dojde k vyhodnocení tohoto odraženého a oslabeného světla. Během vyšetření je do oka vysláno několik desítek tisíc světelných A-skenů za vteřinu. Čím více je vyslaných A-skenů, tím kvalitnější jsou výsledné snímky (obraz se skládá z více odražených paprsků).



Obrázek 15: Režim autofluorescence využívaného k diagnostice suché formy VPMD

Původně se OCT využívalo jen na diagnostiku onemocnění sítnice. Dnes už je běžné vyšetření také předního očního segmentu. Další novinkou, která může výrazně přispět ke zlepšení diagnostiky mnoha retinálních onemocnění je angiografie bez kontrastní látky, která může pomoci zejména tehdy, kdy je vyšetřovaný pacient alergický na kontrastní látku. Angiografie bez kontrastní látky také využívá

světelného záření, kdy k odrazu světla dochází na krevních elementech a tím je možné získat důležité informace o stavu cévního řečiště očního pozadí. [1][3][7][16]

Kapitola 4

Nejpoužívanější metody segmentace makulárních lézí pro hodnocení VPMD v klinických obrazech

Klasifikace snímků očního pozadí patří mezi důležitou část diagnostického procesu v očních ambulancích. V současnosti se mnoho studií věnuje hodnocení těchto snímků s cílem doplnit práci očního lékaře.

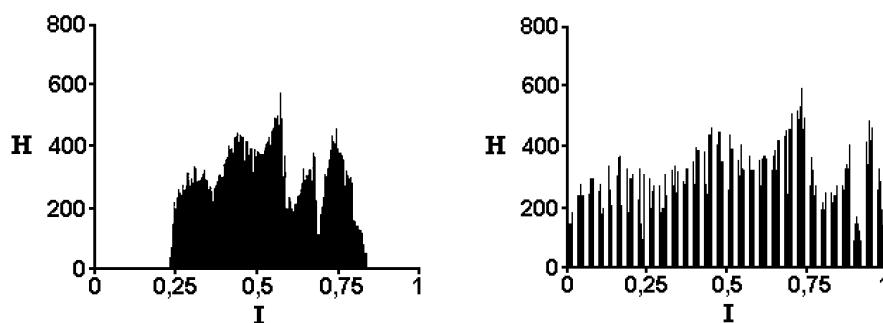
V posledních několika letech je výzkum automatické detekce v makulárních snímcích soustředěn na několik hlavních metod, které se mohou vzájemně doplňovat. Výsledná detekce je samozřejmě ovlivněna kvalitou získaného snímku a nemusí být zcela přesná. Z tohoto důvodu tyto nástroje nepatří mezi hlavní ukazatele stupně onemocnění, ale slouží jako pomocník lékařů k určení doplňujících údajů ke stanovení diagnózy.

Existují dva hlavní přístupy k použití těchto metod segmentace. Jedním z nich jsou segmentace ve snímcích, které prošly předúpravou (preprocessingem), která zahrnuje různé techniky filtrování a převodu nativního obrazu do formátů jiných. Druhým přístupem mohou být segmentace bez předúpravy aplikované přímo na originální barevný obraz. Tato práce kombinuje oba dva přístupy, které se jeví jako nejoptimálnější řešení. [2][12]

4.1 Segmentace s využitím prahování obrazu

Jedna z nejpoužívanějších technik při hodnocení výskytu drúz v očním pozadí je metoda prahování s využitím histogramu obrazu, který slouží k hodnocení stupňů jasu v digitálním obraze. Jeho aplikací lze získat přehled o jednotlivých intenzitách pixelů v obraze a tím hodnotit, do jaké míry je oční pozadí postiženo drúzami.

Pro efektivní využití informací získaných pomocí histogramu je důležité využít také algoritmus ekvalizace (vyrovnání) histogramu, který mění rozložení intenzit obrazu tak, aby byly intenzity jasu zastoupeny přibližně se stejnou četností. Obraz po ekvalizaci má zvýšený kontrast pro své maximální hodnoty a snížený kontrast pro minimální hodnoty intenzit jeho jasu. Proces tvorby histogramu a jeho ekvalizace je znázorněn na obrázku č. 16.



Obrázek 16: Schématický náčrt rozložení intenzit jasu digitálního obrazu [12]
Vlevo histogram před ekvalizací, *Vpravo* histogram po ekvalizaci

Na základě informací získaných z ekvalizovaného histogramu je nalezena nejvhodnější hodnota, která určuje úroveň prahu pro další krok segmentace, kterým je prahování, s jehož pomocí je možné následně segmentovat jednotlivé drúzy nacházející se na očním pozadí.

Přesnost a úspěšnost této metody je dána optimálním výběrem obrazových filtrů využitých při předzpracování klinického obrazu. Článek [32] srovnává úspěšnost nejpoužívanějších metod pro segmentaci drúz v obraze. Čtyři nejúspěšnější kombinace jsou shrnuty v tabulce č.1. [12][15]

Tabulka 1: Srovnání úspěšnosti různých kombinací metod pro úspěšnou segmentaci drúz v obraze

Použitá kombinace metod	Oblast segmentace	Přesnost metody
Homomorfické filtrování, histogram a adaptivní lokální prahování	drúzy i jiné objekty	téměř 100%
Mediánový filtr, výběr oblasti v obraze, prahování	drúzy	93%
Výběr oblasti v obraze a prahování	drúzy	86%

4.2 Segmentace na základě textury obrazu

Textura obrazu popisuje vlastnosti povrchu a scény v celém snímku. Analýza textury a její automatické rozpoznání v obraze je důležité, ale velmi těžké na provedení. Toto nesnadné rozpoznání je dáno různorodostí textur.

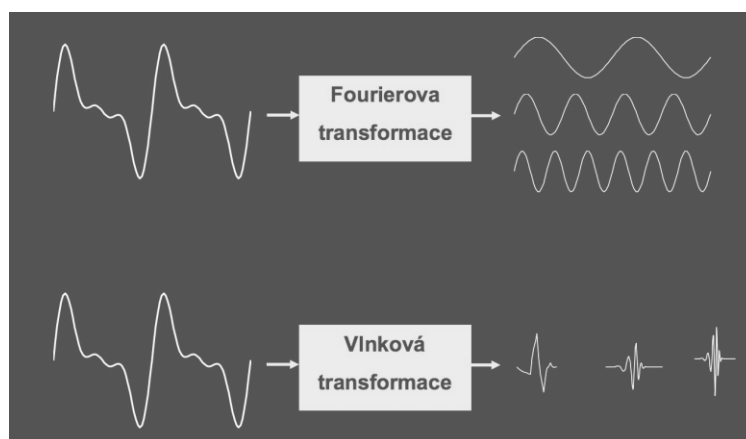
Základní struktura je tvořena různě uspořádanými primitivy¹⁰, které tvoří strukturu obrazu. Jsou to tedy základní elementární prvky textur. Jejich velikosti rozdělují struktury na hrubé, které mají velká primitiva, a jemné, které mají malá primitiva. Segmentace obrazu na základě struktury se aplikuje jako základ analýzy určité oblasti nebo jako její klasifikace do určité třídy. Přesnost této klasifikace zde záleží na zvolené úrovni prostorového rozlišení

¹⁰ *primitiv* je pojem označující vzájemně si podobné útvary obrazu

Tabulka 2: Shrnutí různých texturních metod

Použitá kombinace metod	Oblast segmentace	Přesnost metody
AM-FM modulace, metoda nejmenších čtverců,	drúzy i jiné objekty	téměř 100 %
Diskrétní wavelet transformace, neuronová síť	suchá a vlká forma VPMD	96 %
Mexican hat wavelet transformace a neuronová síť s dopředným učením	drúzy i jiné objekty	87 %

Jednou z nejpoužívanějších metod je technika určení významných oblastí ve frekvenčním spektru obrazu. Využívá se předpokladu, že pravidelně opakující se vzory v textuře obrazu mají výrazný charakter v jeho spektrálním pásmu. Při této technice se využívá kombinace Gaborova filtru a waveletové transformace WT (viz. tabulka č. 2). Gaborův filtr je lineární vysokofrekvenční filtr, který se využívá ke zvýraznění hran v obrazu. Wavelet transformace umožňuje účinné zpracování signálu a určení jeho spektra tím, že je schopna určit výskyt a prostorovou lokalizaci jednotlivých frekvencí ve spektru. Pro detekci drúz v obraze waveletovou transformací se využívá velké množství básových funkcí, které jsou svým tvarem podobné tvaru drúz. Díky této vlastnosti je tato transformace vhodnější než Fourierova transformace FT. [17][32]



Obrázek 17: Srovnání FT a WT transformace [46]

4.3 Segmentace na základě morfologie obrazu

Při segmentaci drúz je nejobtížnější rozlišit různé světelné podmínky, neuniformní pozadí a rozdílné velikosti a tvary drúz. U těchto technik se využívá matematická morfologie obrazu, cílem je zjistit informace z relace obrazu a jednoduchého strukturního elementu, s předdefinovaným tvarem. V každé části obrazu je ověřováno, jak strukturní element koresponduje s lokálním tvarem v obrazu.

Matematická morfologie obrazu je chápána jako nástroj pro předzpracování a segmentaci obrazu. Díky této technice můžeme zkoumat tvar, kostru nebo konvexní obal obrazu. Výsledek morfologických operací je závislý pouze na rozložení pixelů v obraze a není závislý hodnotě jasu. Základem je skutečnost, že lze obraz modelovat pomocí bodových množin.

Morfologie obrazu je schopna pracovat na množině binárních nebo šedotónových obrazů (detekce hran, redukce šumu, segmentace). Mezi základní morfologické operátory, které tvoří strukturní element řadíme například dilataci, erozi, otevření a uzavření obrazu.



Obrázek 18: Matematická morfologie obrazu.

Vpravo ukázka segmentace pomocí strukturního elementu [17]

Binární dilatace se využívá k zaplnění malých oblastí v obraze a jejím výsledkem je zvětšený objekt. Binární eroze je naopak vhodná pro vymazání některých objektů z obrazu. Při erozi jsou z obrazu vymazány objekty, které jsou menší než strukturní element – obraz se zjednoduší.

Binární otevření představuje složení dvou po sobě jdoucích operací. Nejprve obraz projde erozí a hned poté je dilatován, tím je možné z obrazu odstranit malé struktury a objekty. Binární uzavření je opačná operace, kdy je nejprve obraz dilatován a hned poté projde erozí, čímž dojde k odstranění malých děr z obrazu. [11][12][15][17][32]

4.4 Shluková analýza obrazu

Shluková analýza (z angl. *cluster analysis*), nebo segmentace, popřípadě klasifikace obrazu je řazena mezi tzv. regionální metody. Tyto metody vycházejí z nalezení bodů, které mají sobě podobnou některou definovanou vlastnost, parametr. Sem můžeme řadit například texturu, barevné komponenty bodu, jas, rozptyl, střední hodnota okolních pixelů a další. Je nutné tedy mít k dispozici taková měření, která pixely z jednoho segmentu byly ohodnoceny podobně a z různých segmentů rozdílně, data by měly být v pevném shluku v N-rozměrném prostoru. Základním principem všech regionálních metod je postupné stavění dané oblasti, od jednoho iniciálního bodu až po celou oblast. Daná segmentovaná oblast pak vzniká iterativním rozrůstáním se okolí počátečního bodu.

Metoda shlukové analýzy pixelů podobných vlastností je přímo závislá na měření provedených pro každý pixel. Jde více méně o vícerozměrnou statistickou metodu učení bez učitele, která dokáže klasifikovat oblasti do skupin (shluků), tak aby si oblasti spadající stejné skupiny byly podobnější než objekty ze skupin různých. U trénovací množiny není udána informace o příslušnosti obrazů k třídám

nebo není trénovací množina k dispozici vůbec. Primárním úkolem je automaticky definovat polohu a počet shluků a přiřadit k jednotlivým vzorkům nejbližší odpovídající shluk.

Základní dělení algoritmů shlukové analýzy je na algoritmy hierarchické a nehierarchické. První typ algoritmu využívá již dříve nalezených shluků a z nich generuje shluky nové. Proto matematickým průnikem každých dvou podmnožin při tomto typu shlukování je buď prázdná množina nebo jedna z původních. Do této skupiny patří například centroidní metoda, metoda průměrné vazby, mediánová či Wardova metoda.

Nehierarchické metody naproti tomu nevytvářejí žádnou hierarchickou strukturu a rozkládají množinu do podmnožin dle předem daného kritéria. V běžné praxi je většinou nereálné nalezení nejlepšího rozkladu zkoušením všech možných způsobů uspořádání shluků. Proto se začíná většinou pevným nastavením a dále se celý proces rozkladu optimalizuje tak, aby příslušný funkcionál optimality rozkladu našel extrémní hodnotu. Nevýhodou však bývá konec metody pouze s lokálně optimalizovaným rozkladem. Do této skupiny patří například metoda PAM, CLARA, velmi často používaná MacQueenova metoda (K-means) či Forgyova a Janceyova metoda. [15][18]

4.5 Hodnocení metod segmentace

Všechny výše uvedené metody jsou vlastně souhrnem nejčastěji používaných metod pro předzpracování obrazu, a tedy ke zvýraznění makulárních lézí oproti pozadí. V této diplomové práci bylo toto zhodnocení využito ke zvolení optimálního přístupu k této segmentaci a následné implementaci algoritmu aktivní kontury, která následně segmentovaný objekt ohraničuje a díky tomu je možné spočítat jeho parametry. Detailní popis tohoto algoritmu je uveden v praktické části.

Praktická část

Kapitola 5

Praktická část

Praktická část této diplomové práce se zabývá vývojem nástroje pro segmentaci makulárních lézí, který může být užitečným pomocníkem každému lékaři, který provádí diagnostiku onemocnění očního pozadí. Protože je velmi důležité pochopit, jak lékař v oční ambulanci pracuje, je přiloženo názorné schéma postupu očního lékaře při hodnocení očního onemocnění od chvíle, kdy se na něj obrátí pacient se svými potížemi, až do chvíle, kdy je stanovena následná léčba.

Schéma vyšetření pacienta

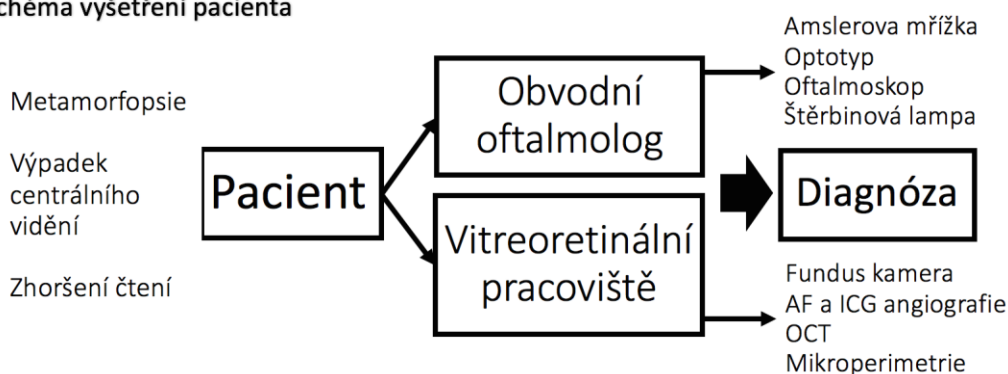


Schéma 1: Schéma vyšetření pacienta, který se obrátí na lékaře s obtížemi s viděním. Obvodní oftalmolog bývá první volbou pacienta, ale je možné se obrátit přímo na specializované vitreoretinální pracoviště, kde se provádí pokročilá vyšetření.

Na obrázku č. 18 je znázorněno, jak může pacient postupovat, když se u něj projeví obtíže s viděním. U některých pacientů se problémy projeví až tehdy, kdy je zasaženo i druhé oko, protože lidský zrak je schopen se neustále adaptovat na různé deformity, až do chvíle, kdy mu najednou vypadne centrální vidění.

Pokud se pacient při příznacích onemocnění obrátí na obvodního oftalmologa, jeho první krok bude určitě stanovení anamnézy zhodnocení všech obtíží a symptomů. Následně se provádí vyšetření pomocí amslerovy mřížky a ostrosti vidění na oftalmoskopu, jak bylo popsáno v kapitole č. 3. Dále se provádí vyšetření stavu očního pozadí pomocí nepřímého oftalmoskopu a štěrbinové lampy, kde už bývá většinou jasné, jakým onemocněním pacient trpí. Dalším krokem lékaře bývá předání pacienta na specializované vitreoretinální pracoviště, kde se provádí další pokročilá vyšetření a stanoví se optimální léčba.

Schéma č.2 znázorňuje, jak lékař postupuje při diagnostice VPMD, jaké modality využívá a jaké informace mu tento postup přináší. V dnešní době bývají některá z těchto vyšetření zpoplatněna, a proto není vždy možné je využít u všech pacientů. Všechny tyto diagnostické přístroje byly také popsány v kapitole č. 3.

Hodnocení snímku očního pozadí lékařem

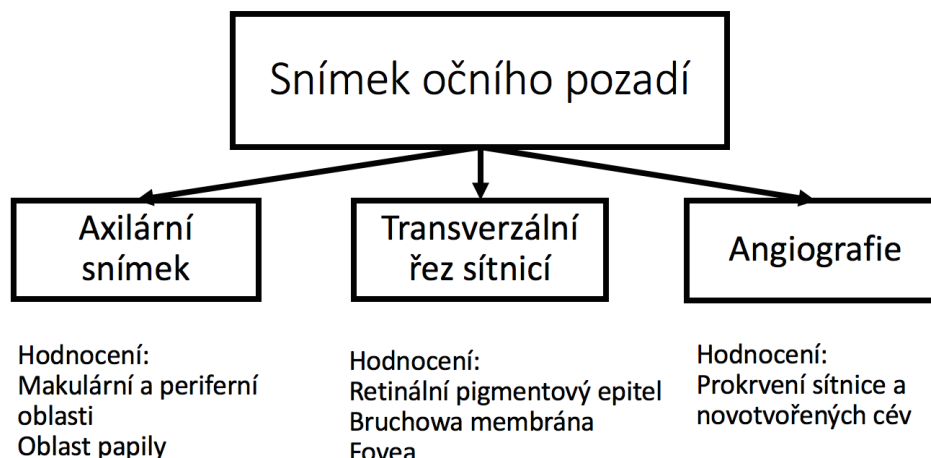


Schéma 2: Schéma hodnocení snímků očního pozadí lékařem na jednotlivých diagnostických modalitách. Nejpoužívanějšími přístroji jsou fundus kamera, optická koherenční tomografie, autofluorescenční angiografie a ICG angiografie

Dalším krokem v hodnocení snímků je stanovení rozsahu léze na očním pozadí. V následujících podkapitolách bude popsán nástroj na hodnocení tohoto údaje, který poskytuje kvantitativní údaj o postižení sítnice makulární lézí.

5.1 Podmínky pro získání patientských dat a použité postupy pro vytvoření programu pro segmentaci makulárních lézí

Pacientská data byla získána ve spolupráci se středočeskými oftalmology, kteří hledali vhodné pacienty, u kterých se rozvíjela makulární degenerace. Popis práce oftalmologů je popsán v předchozí kapitole. Tato část práce se bude zabývat rozvojem programu pro segmentaci těchto snímků, která byla pro ochranu pacientů anonymizována.

Všechna data byla získána z fundus kamer různých výrobců a značek. Podmínky snímkování nebyly standardizovány – není použito stejné rozlišení ani velikost zorného pole u všech pacientů. Tyto podmínky byly nastaveny zejména z důvodu toho, že nebylo možné v klinické praxi tyto optimalizace zavést. U všech pacientů bylo provedeno rozkapání (mydriáza) oční zornice. Soubor patientských snímků je tvořen 20–ti snímky různých pacientů (u některých pacientů nebyl binokulární nálezn) v obrazovém formátu JPEG (metoda ztrátové komprese).

Program pro segmentaci makulárních lézí byl vyvíjen kompletně v programovacím jazyku JAVA s využitím verze JAVA 1.8 a vývojového prostředí Eclipse Neon.3. K jeho samotnému vyvíjení byly použity open source knihovny OpenCV a ImageJ. Programovacího jazyka JAVA bylo s výhodou využito díky její multiplatformní nezávislosti, která umožňuje spuštění výsledného programu na všech druzích operačních systémů. Knihovna ImageJ je volně dostupná knihovna vyvinutá National Institute of Health, která je zde využita pro základní operace s obrazem. Tato knihovna umožňuje jakoukoli rozšiřitelnost pomocí zásuvných modulů. [21][27][35][40]

Struktura práce programu Macular Analyzator je popsána s pomocí schématu č. 3.

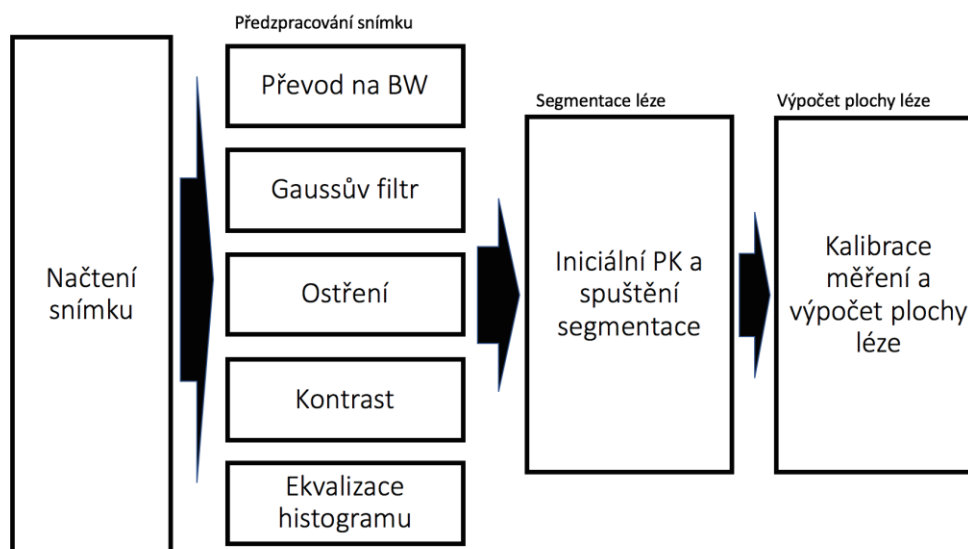


Schéma 3: Funkce programu pro segmentaci makulárních lézí

5.2 Vývoj programu Macular Analyzator

V této kapitole je podrobně rozveden způsob vývoje programu pro segmentaci makulárních lézí a jeho praktické využití v klinické praxi. Pro popis vývoje a funkce programu byla použita data čtyř pacientů. Všechna získaná data jsou součástí přílohy této práce na přiloženém DVD.

5.2.1 Načtení obrazu

Pro optimální načítání obrazu bylo využito knihovny ImageJ, která umožňuje přístup k obrázku uloženého v počítači a její zobrazení v programovém okně. Výběr konkrétního obrazu probíhá přes standardní dialogové okno se specifikací místa na lokálním pevném disku. V programovacím jazyce JAVA se pro zavolání snímku a jeho načtení do nového okna využívá třídy *Open.Dialog*. Načtený obrázek nezůstává v původní velikosti, ale je zmenšen na velikost okna. Tím je zajištěno, že bude snímek zobrazen celý a nebude příliš velký. Na obrázku č. 19 je zobrazen obrázek po načtení do programu Macular Analyzator.



Obrázek 19: Načtení obrázku do okna programu. Vlevo nahoře se zobrazuje název pacienta (v tomto případě anonymizovaný pacient). Dále zde lze naléznout velikost snímku a vlevo dole údaj o čase, kdy byl získán

5.2.2 Převod obrazu z RGB na stupně šedi

Pro segmentaci makulárních lézí a aplikaci segmentačních technik není zapotřebí mít celkovou informaci o všech barevných složkách obrazu. Proto se v prvním kroku předzpracování převede obraz z RGB (16–ti až 32–bitový obraz) na stupně šedi (8–mi bitový obraz).



Obrázek 20: Jasové hodnoty v jednotlivých kanálech.

Vlevo: červený kanál
Uprostřed: zelený kanál
Vpravo: modrý kanál

Při převodu na stupně šedi dochází k lineární transformaci hodnoty pixelu na úroveň 0–255. V tomto programu se tento převod realizuje pomocí funkce *Greyscale*. Převedený snímek je zobrazen na obrázku č. 21. Přepoččet hodnoty pixelů je prováděn aplikací vzorce (1) převzatého z [17].

$$0,299red + 0,587green + 0,114blue = grey \quad (1)$$

Tento vzorec udává hodnotu každého RGB pixelu ve stupních šedi jako vážený součet jednotlivých dílčích složek pro tento daný pixel.



Obrázek 21: Převod obrazu na stupně šedi za pomoci funkce *Greyscale*

5.2.3 Filtrace obrazu

Jedna z metod předzpracování obrazu je jeho filtrace. Obecně lze říct, že filtrace obrazu je aplikace vhodné konvoluční masky s definovaným jádrem na daný obraz. Úkolem filtrace je vlastně vyhlazení šumu, potlačení či zvýraznění frekvenčních pásem, nebo například detekce hran. Dále může filtrace odstranit, nebo zvýraznit zrnitost záznamu. Na obraz lze aplikovat filtraci lineární či nelineární.

Funkce, která popisuje Gaussovo rozložení ve 2D prostoru je definována podle (2), převzatého z [42], jako:

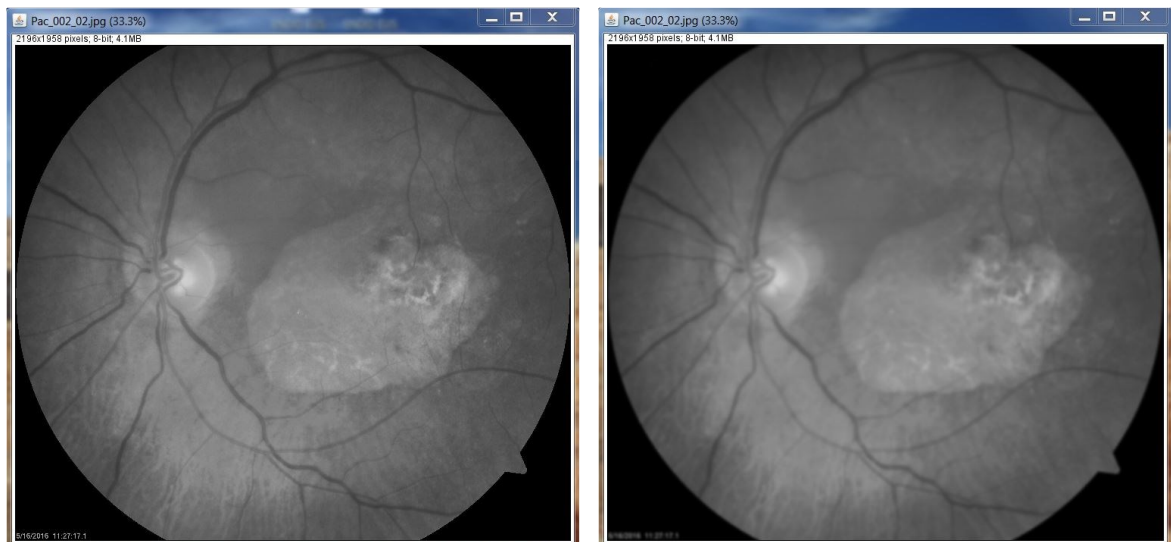
$$g(x, y) = \frac{1}{2\pi\sigma_x\sigma_y} e^{-\frac{(x-\mu_x)^2}{2\sigma_x^2} - \frac{(y-\mu_y)^2}{2\sigma_y^2}} \quad (2)$$

σ	...	směrodatná odchylka určující velikost použité matice
σ^2	...	rozptyl
μ	...	střední hodnota
e	...	Eulerova konstanta = 2,7183
(x, y)	...	souřadnice ve 2D prostoru

Při řešení této analýzy se jevilo jako nejlepší řešení použití lineárního filtru typu Gauss, respektive jemné Gaussovo rozostření aplikované na obraz. Aplikace Gaussova filtru vychází z konvoluce obrazu a konvolučního jádra. Matice konvolučního jádra a jednotlivé číselné váhy pozic v matici vychází z rozložení Gaussovy funkce. Jako konvoluční jádro byla zvolena matice velikosti 3x3 definována podle (3), převzatého z [17], která způsobí vyhlazení obrazu tím, že ji nepatrně rozmáže.

$$\frac{1}{16} \times \begin{bmatrix} 1 & 2 & 1 \\ 2 & 4 & 2 \\ 1 & 2 & 1 \end{bmatrix} \quad (3)$$

Dalšími používanými typy filtrů jsou Laplaceův, mediánový, horní a dolní propust, Barlettův filtr.



Obrázek 22: Ukázka funkce Gaussovy filtrace.

Vlevo: Originální obraz

Vpravo: Filtrovaný obraz po aplikaci konvoluční masky 5x5, která způsobila jeho rozmazání

V programovacím jazyce JAVA je tento typ filtru realizován přes třídu *GaussianBlurr* se vstupním parametrem $\sigma/\text{radius} = 3$, který určuje směrodatnou odchylku a tím velikost použité matice. Pro nejmenší rozmazání se využívá matice 2×2 . Opakem je matice 5×5 , která je konvoluční maskou způsobující velké rozmazání hran a jejich zánik.

Pokud se k samotné segmentaci používají parametrické aktivní kontury, je využití Gaussova filtru výhodné zejména proto, že dokáže vyhladit i větší artefakty v obraze (Gaussovo rozostření). Díky tomuto kroku vznikne na okrajích objektů gradient, který napomáhá přesnějšímu výpočtu minimálních energií v algoritmu pro parametrické aktivní kontury.

5.2.4 Ostření obrazu

Dalším krokem předzpracování je zvýšení ostrosti obrazu. Běžným postupem ostření je zvýšení hodnot vysokofrekvenčních složek obrazu, které jsou primárně zodpovědné za vnímání ostrosti lidským okem (např. hrany v obraze).

V programu Macular Analyzator bylo testováno použití dvou vysokofrekvenčních filtrů – běžně používaný Sharp filtr a Laplaceův filtr. Rozdíl v použití těchto dvou filtrů je zobrazen na obrázku č. 23. Testováním na patientských datech se osvědčilo využití standardního Sharp filtru.



Obrázek 23: Porovnání metod ostření obrazu

Vlevo: Běžný vysokofrekvenční filtr s konvoluční maskou 3×3

Vpravo: Laplaceův filtr

Sharp filtr využívá konvoluční masky velikosti 3x3, která nahrazuje hodnotu každého pixelu, na který je aplikovaná váženým průměrem okolních bodů. Konvoluční maska filtru Sharp (4) vypadá podle [17] takto:

$$\begin{bmatrix} -1 & -1 & -1 \\ -1 & -12 & -1 \\ -1 & -1 & -1 \end{bmatrix} \quad (4)$$

Konvoluce je vlastně násobení matice obrazu maticí (konvolučním jádrem). Toto konvoluční jádro se posunuje po obraze pixel po pixelu a vždy provede tyto kroky:

1. Násobení hodnot konvolučního jádra hodnotami, které leží pod tímto konvolučním jádrem
2. Součet těchto násobků je následně uložen do toho pixelu, který je právě zpracováván
3. Posun na další pixel

Matematicky je tento postup popsán vztahem (5) pro 2D prostor:

$$f(x, y) * h(x, y) = \sum_{i=-k}^k \sum_{j=-k}^k f(x - i, y - j) \cdot h(i, j) \quad (5)$$

$f(x, y)$...	obrazová funkce
$h(x, y)$...	konvoluční jádro
i, j	...	indexy udávající konkrétní pozici v matici

V programovacím jazyku JAVA je tento Sharp filtr realizován přes použití třídy *Filtr* se vstupním parametrem *sharp*. Laplaceův filtr je reprezentován třídou *SharpeningFilter* s parametrem *Laplacian*. Konkrétní implementace je součástí přílohy této diplomové práce na přiloženém DVD. [48]

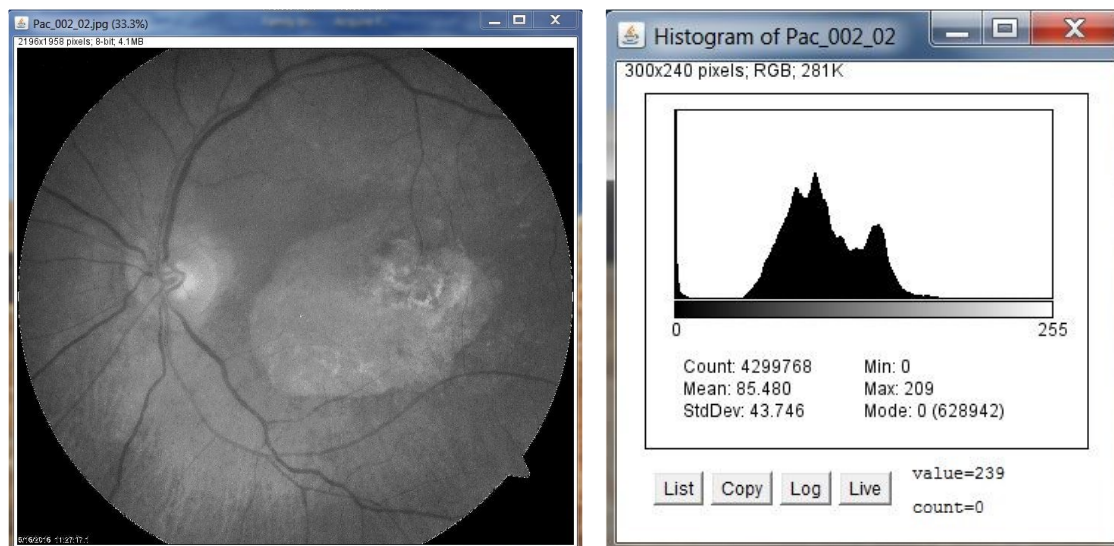
5.2.5 Úprava kontrastu s použitím histogramu

Úprava kontrastu obrazu hraje důležitou roli pro počítačové zpracování obrazu i pro lidské oko. Jednou z nejpoužívanějších technik je úprava kontrastu na základě ekvalizace histogramu. Jedná se o poměrně jednoduchou a rychlou metodu jasové transformace obrazu.

V prvním kroku úpravy kontrastu je nutné vytvořit histogram obrazu, který zhodnotí rozložení jednotlivých intenzit v daném digitálním obraze. Díky tomu je možné nejen stanovit tyto intenzity, ale i zhodnotit možnosti následujících úprav. Obecně lze o histogramu digitálního obrazu říct, že je to vektor, který obsahuje absolutní četnosti intenzit jasů obrazu. Vztah (6) tento vektor popisuje podle [48] takto:

$$h(r_k) = n_k \quad (6)$$

r_k	...	k-tá úroveň šedi
n_k	...	počet pixelů v obraze s úrovní šedi r_k



Obrázek 24: Ukázka funkce histogramu a rozložení intenzit jasu obrazu jednoho z patientských snímků

Vlevo: Obraz po filtraci

Vpravo: Histogram filtrovaného snímku

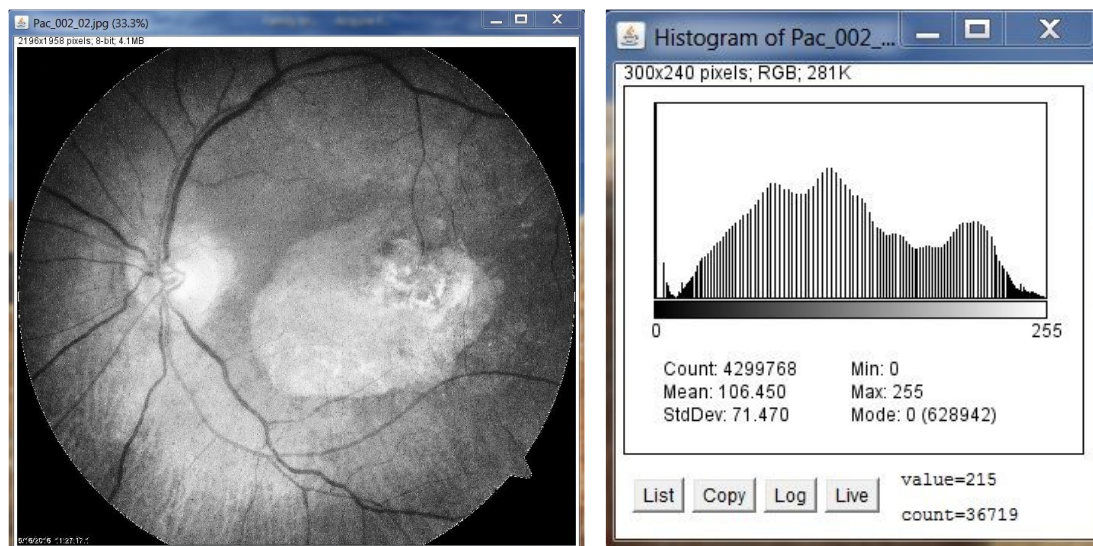
Dalším krokem úpravy kontrastu je ekvalizace histogramu, která rozloží hodnoty intenzit jasu tak, aby byly v obrazu zastoupeny v co nejširším rozmezí a přibližně se stejnou četností. Matematicky se tato ekvalizace vyjadřuje vztahem (7).

$$I' = \frac{I}{k \cdot l} \sum_{i=I_0}^{i=I} H(i) \quad (7)$$

I'	...	intenzita pixelu po ekvalizaci
I	...	původní intenzita pixelu před ekvalizací
I_0	...	nejnižší intenzita pixelu v původním obrazu
$H(i)$...	počet pixelů se stejnou intenzitou, je to vlastně i -tá složka vektoru histogramu
k, l	...	rozměry snímku

Součástí algoritmu ekvalizace je i normalizace histogramu, která se provádí jako poslední krok při využití této kontrastní techniky, která nijak neovlivňuje výsledný obraz, pouze přiřadí výslednému vektoru hodnotu od 0 do 1. [48]

Implementace úpravy kontrastu do programovacího jazyku JAVA s využitím techniky histogramu a ekvalizace histogramu se provádí s pomocí třídy *ContrastEnhancer*, ve které je definován postup vytvoření histogramu, jeho ekvalizace a normalizace.



Obrázek 25: Ekvalizace histogramu
Vlevo: Snímek po ekvalizaci a normalizaci
Vpravo: Ekvalizovaný histogram

CLAHE – kontrastem limitovaná adaptivní ekvalizace histogramu

Adaptivní vyrovnání histogramu (AHE z angl. Adaptive Histogram Equalization) je pokročilou technikou zpracování počítačového obrazu pro zvýšení jeho kontrastních vlastností. Od klasické metody ekvalizace histogramu se odlišuje tím, že AHE počítá několik histogramů, z nichž každý odpovídá určité lokální části obrázku a následně je využívá k redistribuci světla ostatních částí obrazu. Z tohoto důvodu se využívá ke zvýšení úrovně lokálního kontrastu a zvýraznění okrajových částí objektů. Ekvalizace histogramu vychází z kumulativní distribuční funkce (CDF). Kumulativní distribuční funkce je neklesající a spojitá zprava. Lze ji vyjádřit matematickým vztahem (8). CDF se vypočítá pro každou hodnotu 0–255. Hodnoty, kde se nevyskytuje žádný pixel je možné vyloučit. Po definici CDF se přistoupí k přepočítání hodnot jasu podle vztahu. [19]

$$g(x) = \text{round} \left[\frac{cdf(x) - cdf_{\min}}{cdf_{\max} - cdf_{\min}} \cdot (L - 1) \right] \quad (8)$$

$g(x)$...	jas pixelu po ekvalizaci
$cdf(x)$...	hodnota pixelu v CDF
cdf_{\min}	...	minimální nenulová hodnota pixelu v CDF
cdf_{\max}	...	maximální hodnota v CDF (celkový počet pixelů)
L	...	počet stupňů šedi

Nicméně použití čistě standardní metody AHE vede ke zvýraznění hladiny šumu v relativně homogenních částech obrazu. Tuto nevýhodu odstraňuje kontrastem limitovaná adaptivní ekvalizace

histogramu (CLAHE¹¹). Tato technika pracuje s celým histogramem, ještě před vypočítáním funkce CDF a s malými částmi obrazu, kde odstraní všechny hodnoty nad určenou hladinou. Hodnoty pak rozdělí rovnoměrně pro všechny hladiny šedi. Optimalizovaným parametrem prahu lze omezit dostatečně zesilování šumu a dostaneme stále velmi dobře ekvalizované části snímků. Práh je někdy označován jako tzv. *clip limit*, tedy hodnota, zajišťující omezení pixelů v lokálním histogramu jejichž hodnota se nalézá nad touto hodnotou. Tyto pixely jsou pak rovnoměrně rozděleny do zbývajících částí histogramu, aby měl výsledný histogram stejnou velikost. Clip limit je zvolen ještě před výpočtem distribuční funkce a je nazýván také jako kontrastní faktor. Pokud je tato hodnota zvolena jako malé číslo, pak je sklon histogramu malý. Se zvětšujícím se limitem se zvětšuje sklon.



Obrázek 26: Metoda CLAHE

Vlevo Průběh algoritmu CLAHE, na kterém je znázorněn rozdíl ve výsledném kontrastu oproti původnímu obrazu

Vpravo: Snímek po dokončeném algoritmu CLAHE

Adaptivní vyrovnání histogramu (AHE, CLAHE) ve své základní podobě vyžaduje výpočet odlišného histogramu okolí a transformační funkce pro každý obrazový bod v obraze. To způsobuje, že metoda je poměrně nákladná výpočetně.

Pro zvýšení efektivity výpočtu bez degradace kvality je třeba využít interpolace. Celý obraz je rozdělen na stejně velké části vypadající jako dlaždice. Pro každou z dlaždic se vypočte histogram, CDF a transformační funkce. Transformační funkce jsou vhodné pro pixely ve středu dlaždic, černé čtverečky v levé části obrázku. Všechny ostatní pixely jsou transformovány až čtyřmi transformačními funkcemi dlaždic s nejbližšími středovými pixely a jsou jim přiřazeny interpolované hodnoty. Pixely ve velké části obrazu (ve stínu modré) jsou bilineárně interpolovány, pixely v blízkosti hranice (stínované zelené) jsou lineárně interpolovány a pixely v blízkosti rohů (stínované červené) jsou transformovány transformační funkcí rohové dlaždice. Interpolační koeficienty odrážejí umístění

¹¹ CLAHE z angl. *contrast limited adaptive histogram equalization*

pixelů mezi nejbližšími středovými pixely dlaždic, takže výsledek je spojitý, když se pixel blíží ke středu dlaždic.

Kontrastem limitovaná adaptivní ekvalizace histogramu je realizována implementací Mahenova algoritmu, volána metodou CLAHE se vstupními parametry *block size* (velikost lokálního regionu v pixelech), *histogram bins* (počet histogramů využitých při ekvalizaci) a *max slope* (hodnota omezuje kontrast ve funkci intenzity). V samotném algoritmu se jako vstupní parametry použily následující hodnoty: *block size* 127, *histogram bins* 256 a *maximum slope* 3.00. [20][34]

5.2.6 Segmentace makulární léze parametrickými aktivními konturami

Tato část programu Macular Analyzator je rozdělena do dvou dílčích kroků. První z nich je vlastně nakreslení iniciační kontury, která se následně sama začne rozšiřovat podle toho, kde najde hrany v obraze, které byly výše popsáným předzpracováním zvýrazněny. Pro tento algoritmus byly použité parametrické kontury, které přesně drží tvar a nijak se nerozdělují.

Parametrické aktivní kontury patří mezi metody založené na tzv. deformovatelných modelech. Tento typ kontur je iniciován počáteční křivkou, která je definována počátečním odhadem segmentovaného objektu. Algoritmus poté postupně porovnává tuto iniciační křivku s hranami objektu, který mají být sohraničeny. Zároveň na základě předem definovaných parametrů, které udávají chování této křivky, se kontura tvaruje a přizpůsobuje danému objektu.

Hlavním úkolem kontury je vlastně najít co nejpřesnější tvar hledaného objektu. Kontura hledá velikosti gradientu v obraze, ne hrany. Matematická definice parametrické kontury, kterou se zabývá [48] je popsána pomocí vztahu (9).

$$c(s) = (x(s), y(s)) \quad (9)$$

$x(s), y(s)$... souřadnice bodů iniciační křivky, kde $s \in [0,1]$

V prvním kroku se definuje inicializační kontura uživatelem, která je následně tvarována vnějšími a vnitřními silami, které určují její tvar. Křivka je tedy dána energetickým funkcíonálem, který je složen ze tří druhů energií, popisován v [30].

Energetický funkcíonál je definován podle (10) jako integrál součtu těchto energií.

$$E = \int (\alpha(s)E_{continuous} + \beta(s)E_{curve} + \gamma(s)E_{image})ds \quad (10)$$

$E_{continuous}$...	vnitřní energetická síla, která udržuje spojitost křivky
E_{curve}	...	vnitřní energetická síla, která udržuje hladkost kontury
E_{image}	...	vnější energetická síla, která zajišťuje rozšíření křivky k okrajům objektu
α, β, γ	...	parametry jednotlivých energií

Vnitřní energetická síla $E_{continuous}$, definována podle (11), se snaží minimalizovat první derivaci tvaru křivky, kterou můžeme v diskrétní oblasti aproximovat konečným rozdílem N bodů ležících na křivce (p_1, p_2, \dots, p_N) minimalizuje se tím vzdálenost mezi body na kontuře a optimalizuje se jejich rozložení. Nevýhodou může být tendence křivky ke smršťování.

$$E_{continuous} = d' - (\|p_i - p_{i-1}\|)^2 \quad (11)$$

d' ... průměr vzdálenosti mezi body na kontuře
 p_i ... body ležící na kontuře

Vnitřní energetická síla E_{curve} se snaží minimalizovat druhou derivaci křivky, která je v diskrétní oblasti definována podle vztahu (12). Díky této energii jsou minimalizována velká zakřivení kontury, která jsou nežádoucí. Tím se udrží hladkost kontury.

$$E_{curve} = \|p_{i-1} - 2p_i + p_{i+1}\|^2 \quad (12)$$

p_i ... body ležící na kontuře

Vnější energie E_{image} je zodpovědná za přilnutí kontury k okrajům segmentovanému objektu. Tuto schopnost zajišťuje funkce (13):

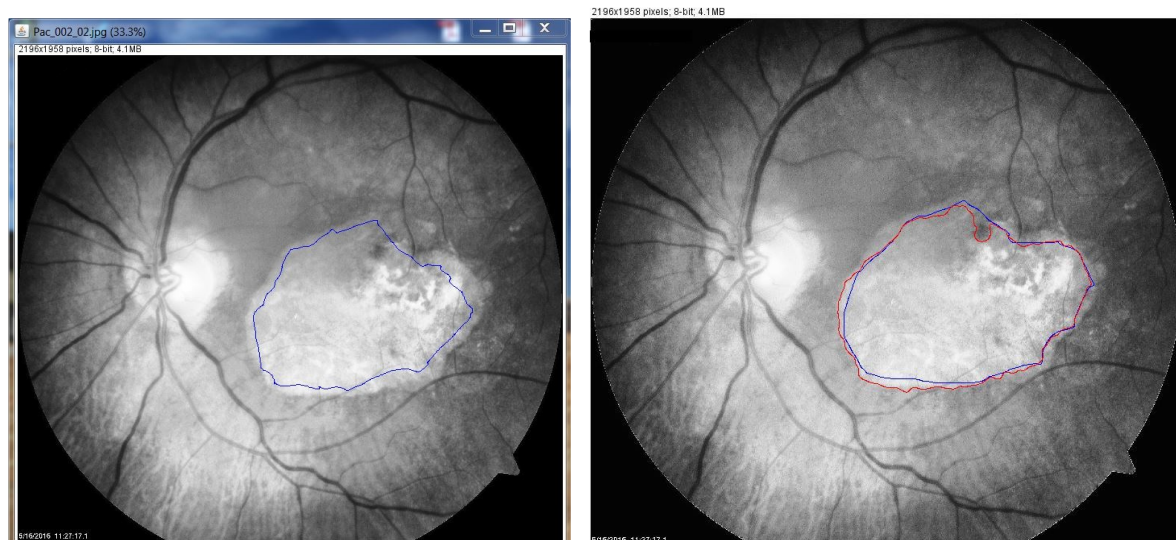
$$E_{image} = -\|\nabla I\| \quad (13)$$

∇I ... gradient intenzity obrazu vypočítaný v každém bodě kontury

Tato vnější energie se zmenšuje, když se body kontury blíží k hranám objektu.

Greedyho algoritmus popisuje právě tento diskrétní způsob chování kontury tím, že počítá pohyb jednotlivých pixelů. Tento pohyb pixelů je propočítáván ze sousedních pixelů v okolí kontury, což vede k minimalizaci energie E_{image} .

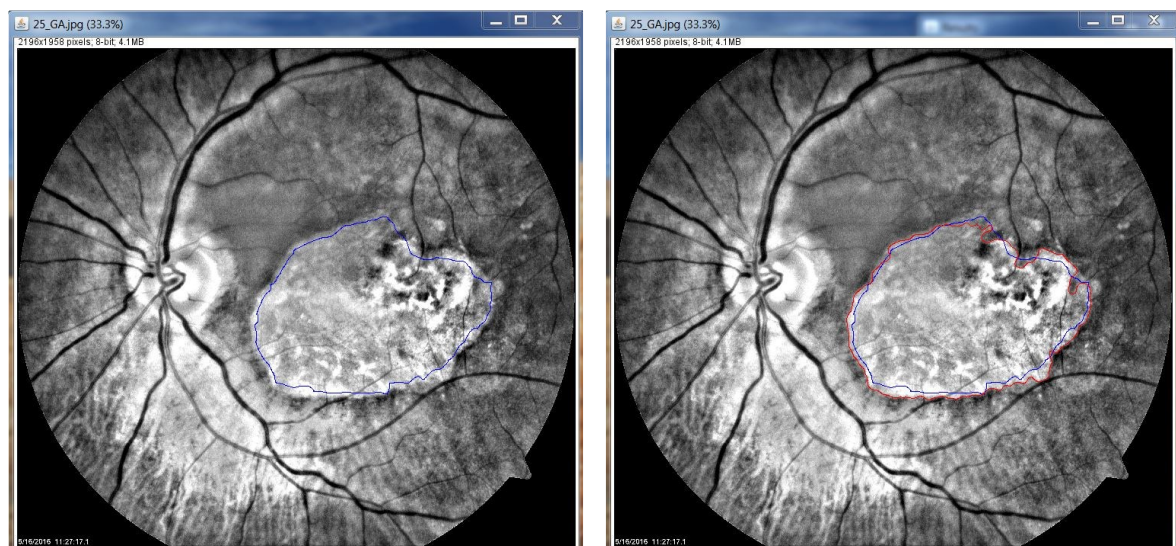
V programovacím jazyku JAVA je pro tento typ kontury použita třída *SplineSnake*. Vstupním parametrem je předzpracovaný obrázek, ve kterém se manuálně vyznačí počáteční kontura ideálně co nejblíže hranám objektu. Následně se spustí algoritmus, který automatizovaně vyhledá hrany podle principů uvedených výše. V případě, že by bylo ohraničení provedeno s nevhodnými výsledky, je možné v programu upravit parametry samotné kontury, jako je počet iterací nebo například *smooth radius*, který definuje hladkost křivky. [4][29][30][31][48]



Obrázek 27: Funkce parametrické kontury. Zde je použit obrázek, který byl předzpracován běžnou metodou ekvalizace histogramu.

Vlevo: Inicializační kontura

Vpravo: Ohraničení léze červenou konturou



Obrázek 28: Funkce parametrické kontury. Zde je použita k předzpracování obrazu metoda AHE, která daleko lépe upravila kontrast obrazu a kontura tedy lépe ohraničila geografickou atrofii.

Vlevo: Inicializační kontura

Vpravo: Ohraničení léze červenou konturou

Na obrázcích č. 27 a č. 28 je srovnání, jak vypadá segmentace se základní technikou úpravy kontrastu a s pokročilou technikou CLAHE. Ohraničení bylo provedeno stejným algoritmem parametrické kontury.

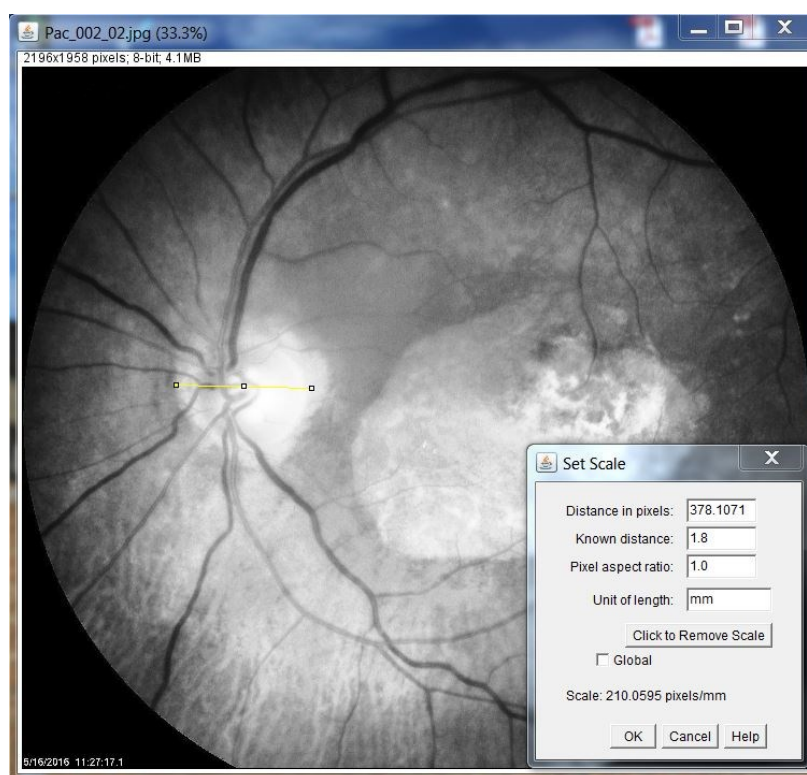
5.2.7 Výpočet plochy ohraničené oblasti

Pro výpočet plochy léze v klinických snímcích bylo třeba nejprve ohraničit oblast, jehož plochu bylo potřeba vypočítat a tím získat kvantitativní údaj o postižení oční pozadí pacienta. Protože je znám pouze údaj o velikosti snímku, bylo nutné najít způsob, jakým určit přesnou velikost jednoho pixelu v obrazu. Tento údaj je nutný pro správný výpočet reálné velikosti plochy na očním pozadí.

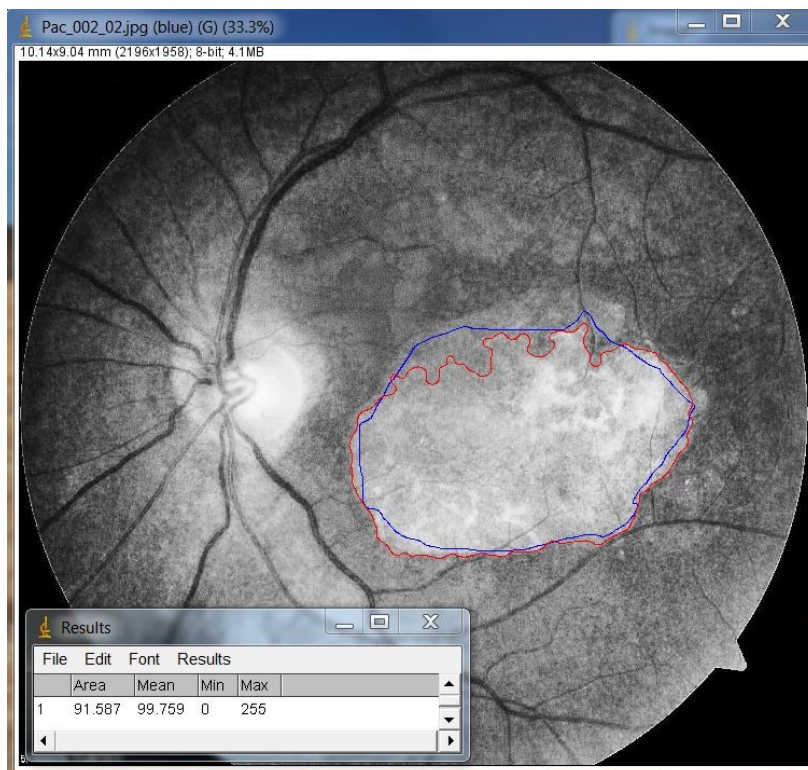
Jako jediný vhodný přístup k tomuto problému se jeví kalibrace měření přes velikost papily očního nervu, jejíž velikost se anatomicky udává hodnotu přibližně 1,76 mm vertikálně i horizontálně.

V prvním kroku toho výpočtu je tedy provedena kalibrace na základě změření toho, kolik pixelů se nachází na měřeném úseku oční papily, které odpovídá průměr 1,76 mm. Ve druhém kroku se díky tomuto měření přiřadila reálná hodnota pixelu a poté se vynásobila počtem všech pixelů nacházející se v oblasti ohraničené aktivní konturou.

Příklad měření plochy léze je uveden na obrázcích č. 29 a č. 30. Konkrétní měření bude dále uvedeno u konkrétních pacientů.



Obrázek 29: Kalibrace měření dle velikosti průměru papily



Obrázek 30: Výsledek měření plochy léze ohraničené červenou konturou. Výsledek měření je uveden v mm^2 vlevo dole.

5.3 Výsledky segmentace a měření u konkrétních pacientů

Z celého souboru pacientů byli vybráni tři pacienti s diagnostikovanou suchou formou VPMD a jeden pacient s vlhkou formou VPMD, na kterých je ukázáno, jak pracuje celý algoritmus předzpracování, segmentace a měření velikosti plochy makulární léze. Konkrétní popis funkce programu byl popsán v kapitole 5.2 a samotná práce s programem je součástí přílohy této diplomové práce, proto se tato kapitola zabývá pouze výsledky na konkrétních datech.

5.3.1 Výsledky měření pro pacienta 3

První výsledky jsou hodnoceny u snímků pacienta 3, kterým byl 72–letý muž s diagnostikovanou geografickou atrofií a drúzami na pravém oku.

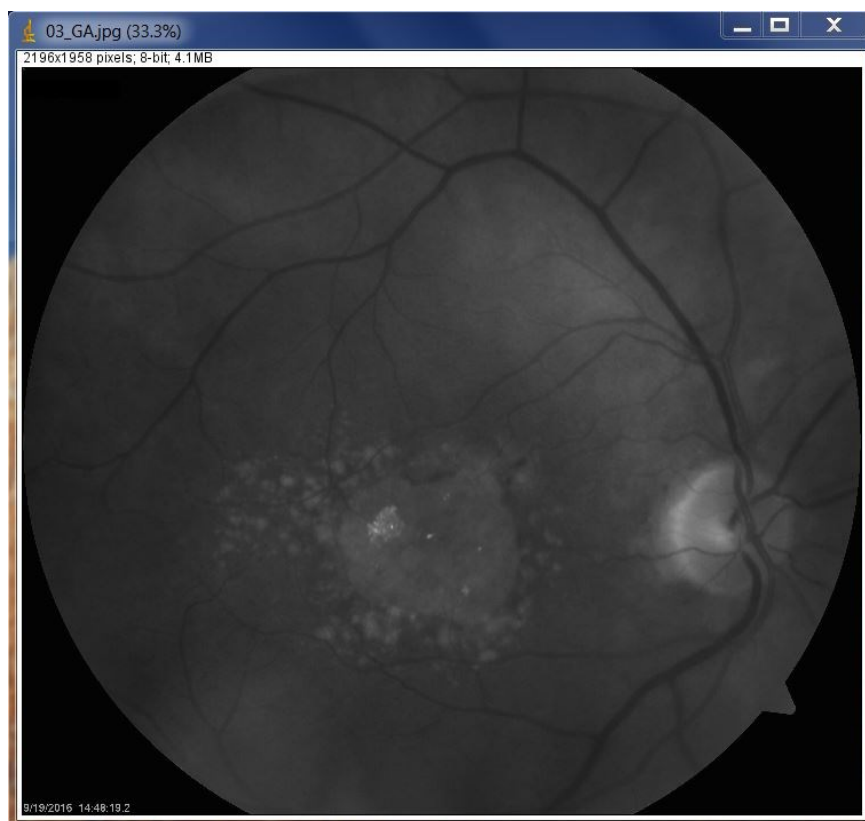
Výsledek měření plochy léze byl $5,786 \text{ mm}^2$.



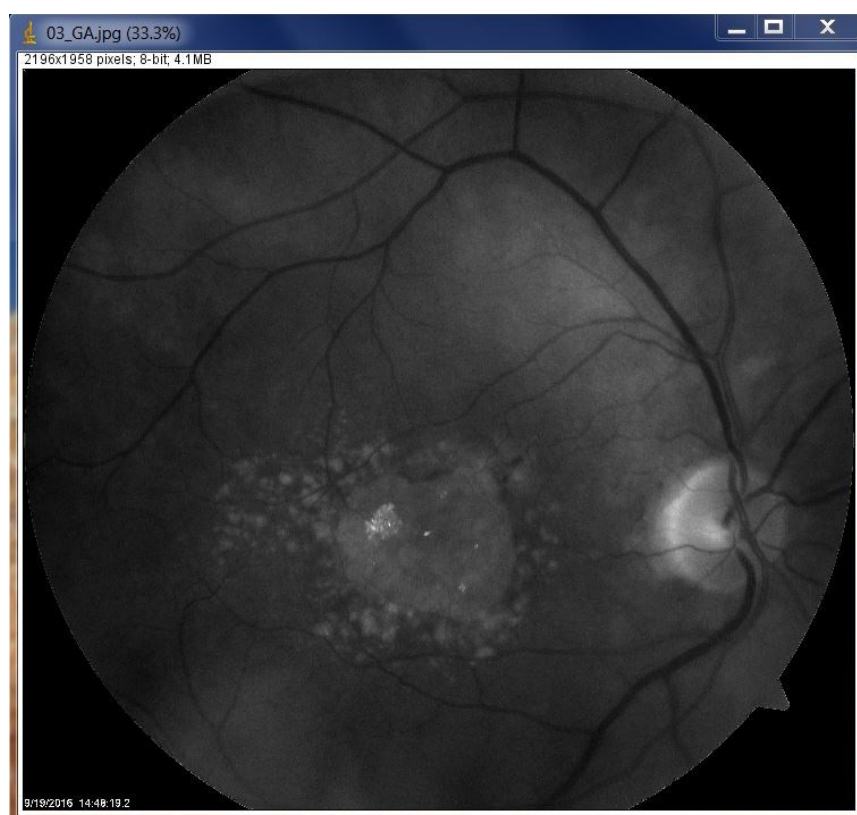
Obrázek 31: Pacient 3, 72–letý muž, geografická atrofie a drúzy



Obrázek 32: Kalibrace měření



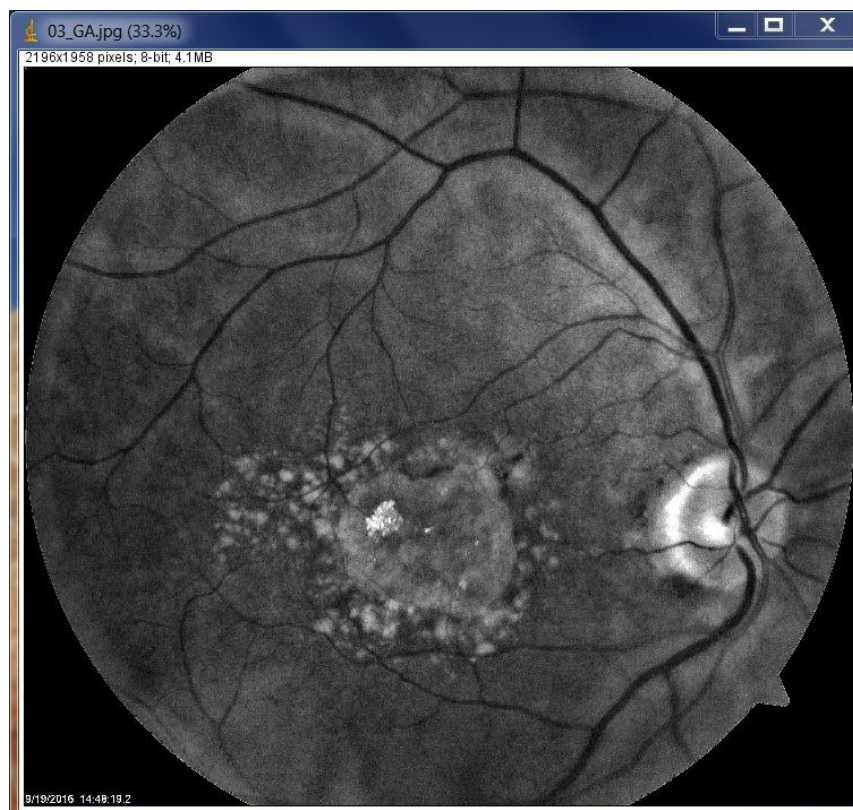
Obrázek 33: Převod snímku na stupně šedi



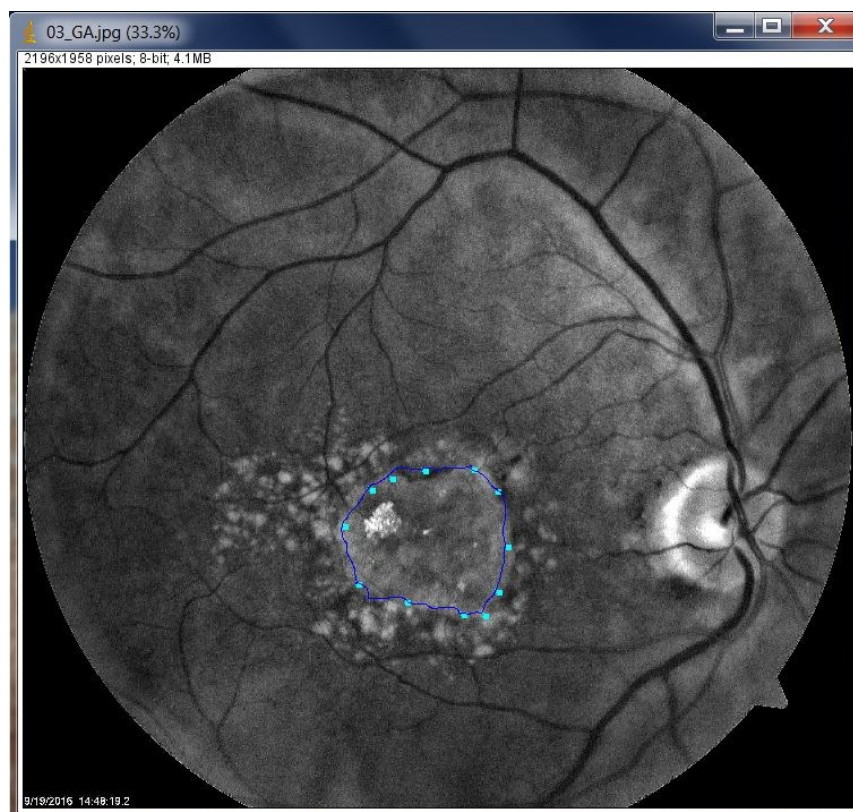
Obrázek 34: Úprava jasu



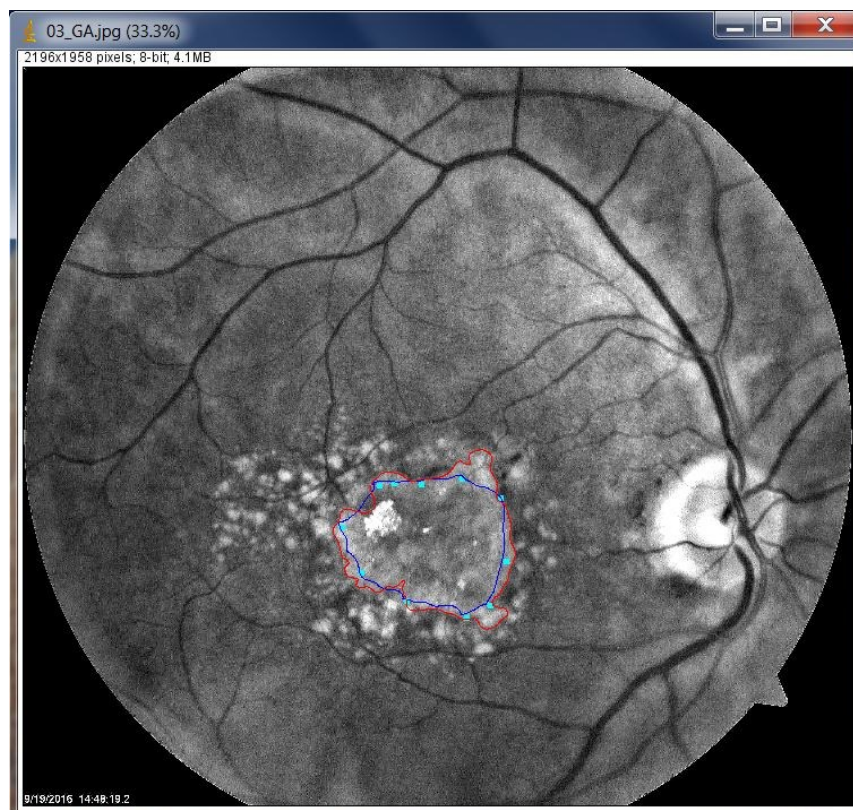
Obrázek 35: Doostření Sharp filtrem



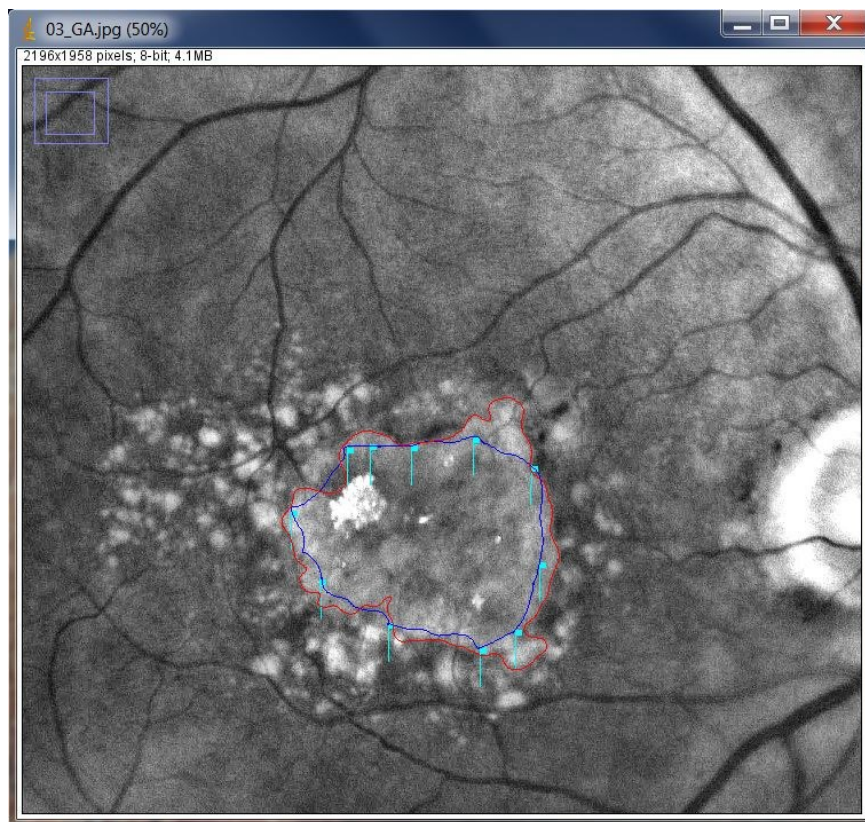
Obrázek 36: Metoda CLAHE pro zvýšení kontrastu



Obrázek 37: Iniciální kontura



Obrázek 38: Ohraničení geografické atrofie konturou

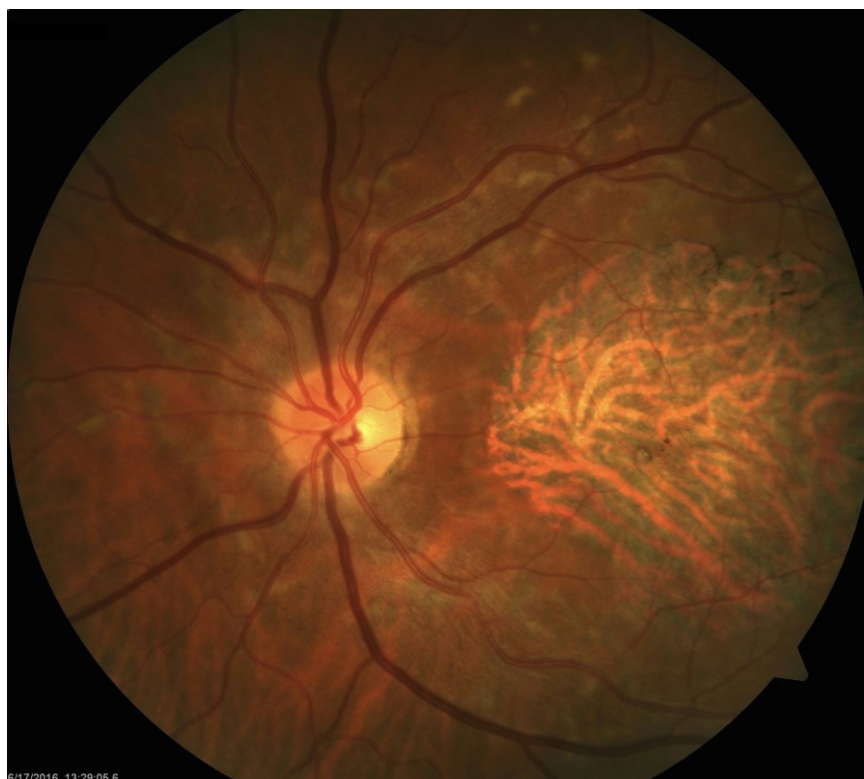


Obrázek 39: Přiblížení snímku k segmentované části

5.3.2 Výsledky pro pacienta 13

Druhým pacientem, u kterého budou níže ukázány výsledky je pacient s číslem 13, kterým je 70–ti letý muž, u kterého byl diagnostikován vývoj geografické atrofie.

Výsledná plocha po měření této makulární léze je 18,599 mm².



Obrázek 40: Snímek levého oka 70-ti letého muže



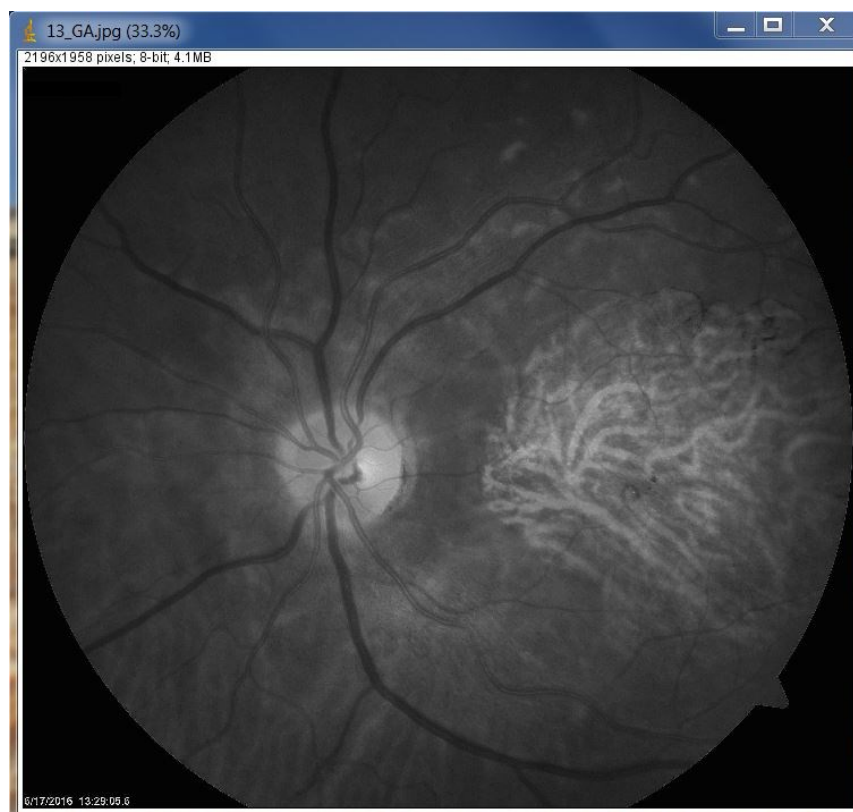
Obrázek 41: Kalibrace měření



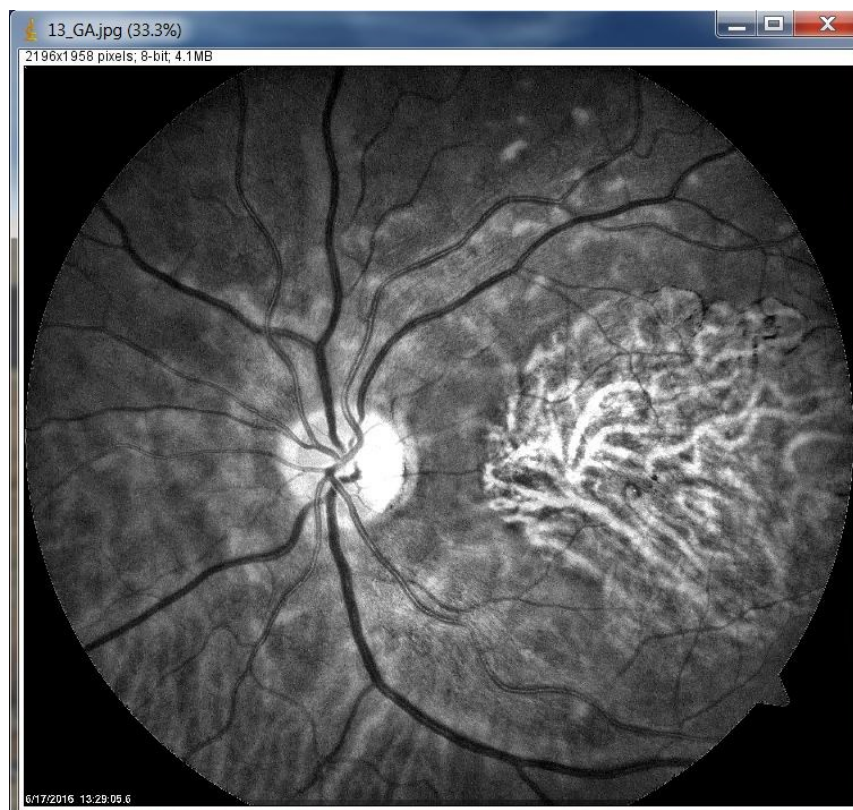
Obrázek 42: Převod na stupně šedi



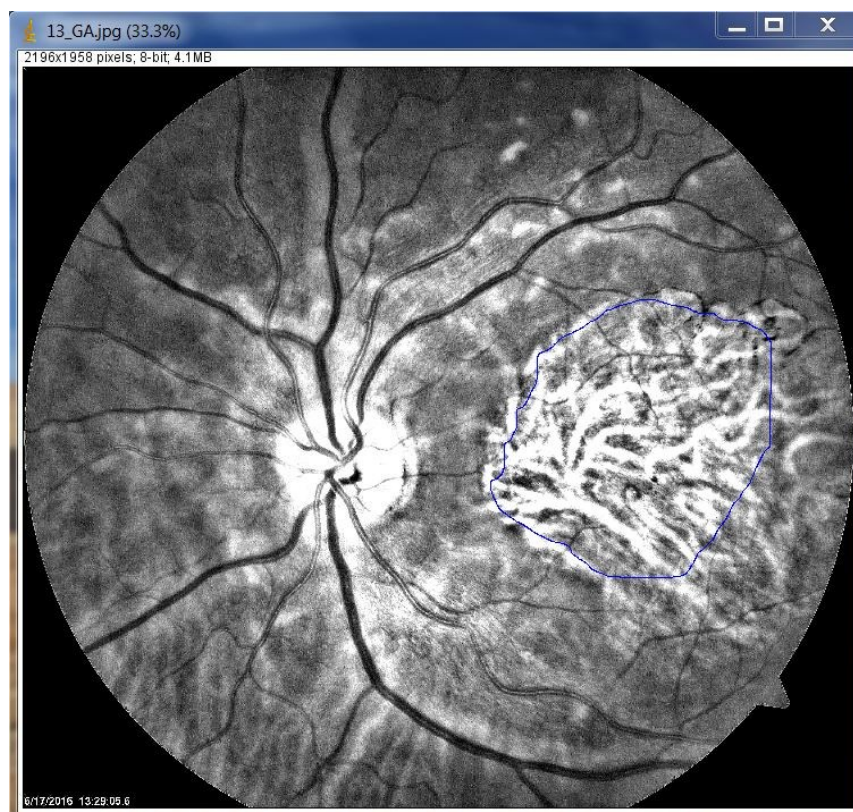
Obrázek 43: Úprava jasu



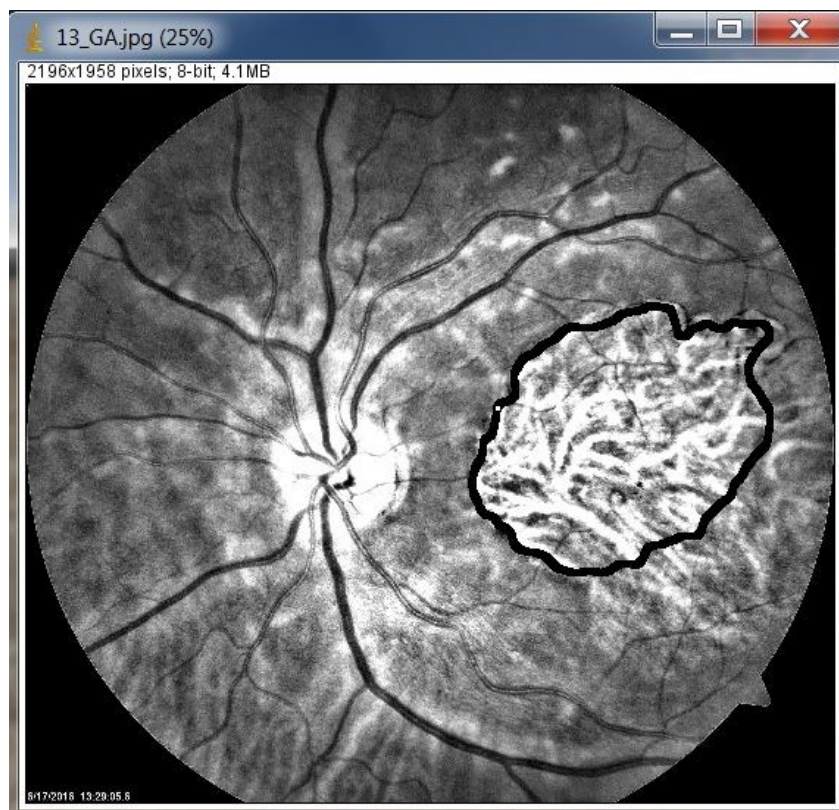
Obrázek 44: Doostření Sharp filtrem



Obrázek 45: CLAHE metoda pro úpravu kontrastu



Obrázek 46: Inicializační kontura



Obrázek 47: Ohraničení léze konturou

5.3.3 Výsledky měření pro pacienta 25

Třetím pacientem, u kterého jsou hodnoceny výsledky segmentace je pacient s označením 25, kterým byla 72–letá žena s diagnostikovanou geografickou atrofií.

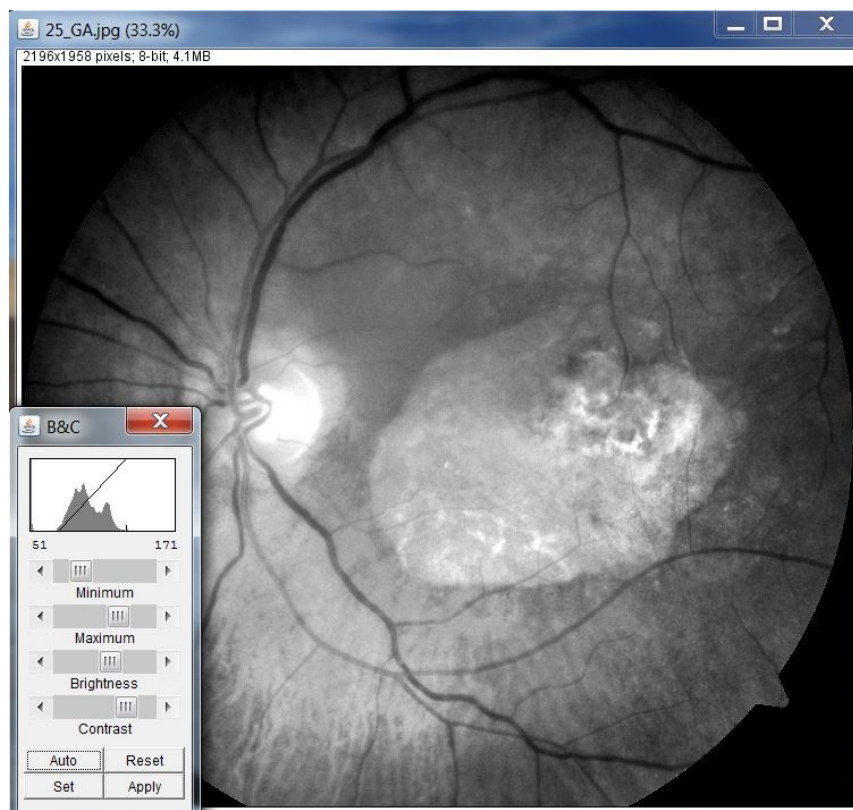
Výsledek měření plochy této léze byl 15,684 mm².



Obrázek 48: Snímek levého oka s diagnostikovanou geografickou atrofií



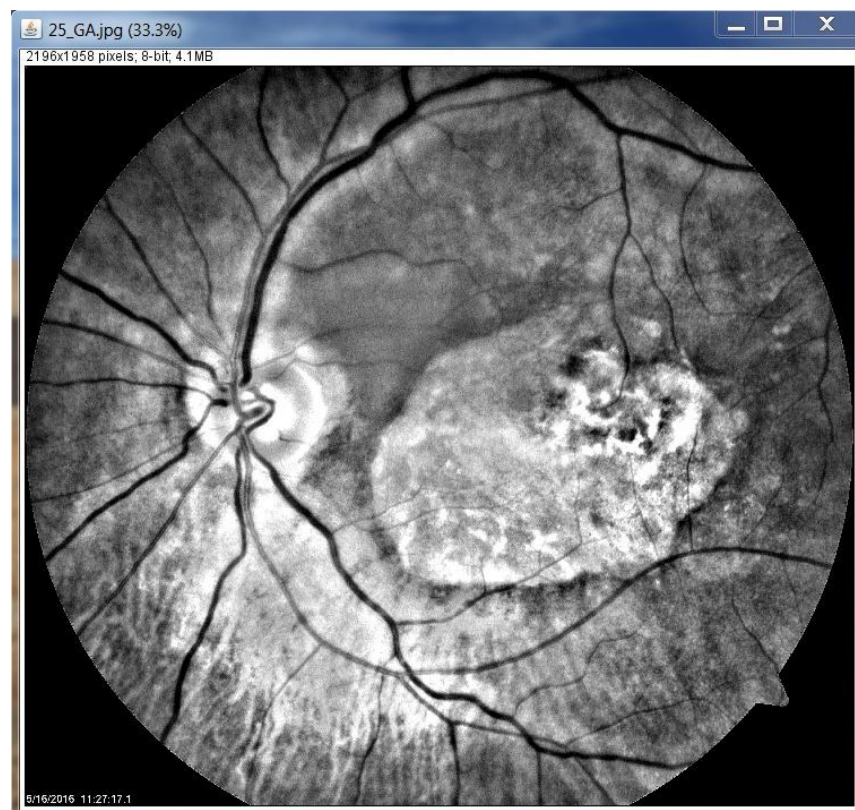
Obrázek 49: Převod na stupně šedi



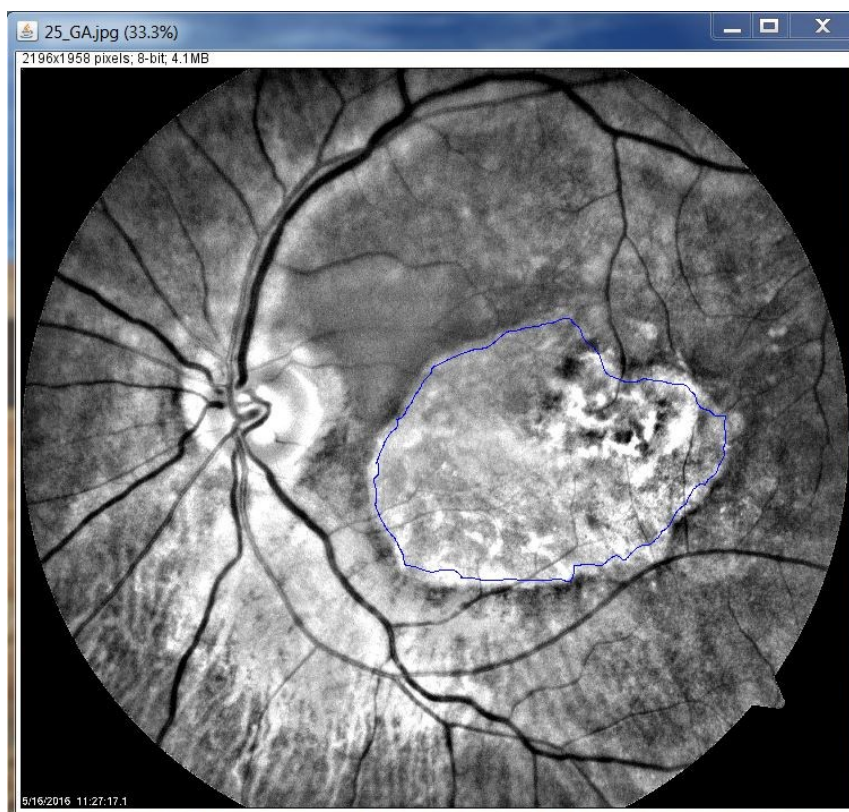
Obrázek 50: Úprava jasu



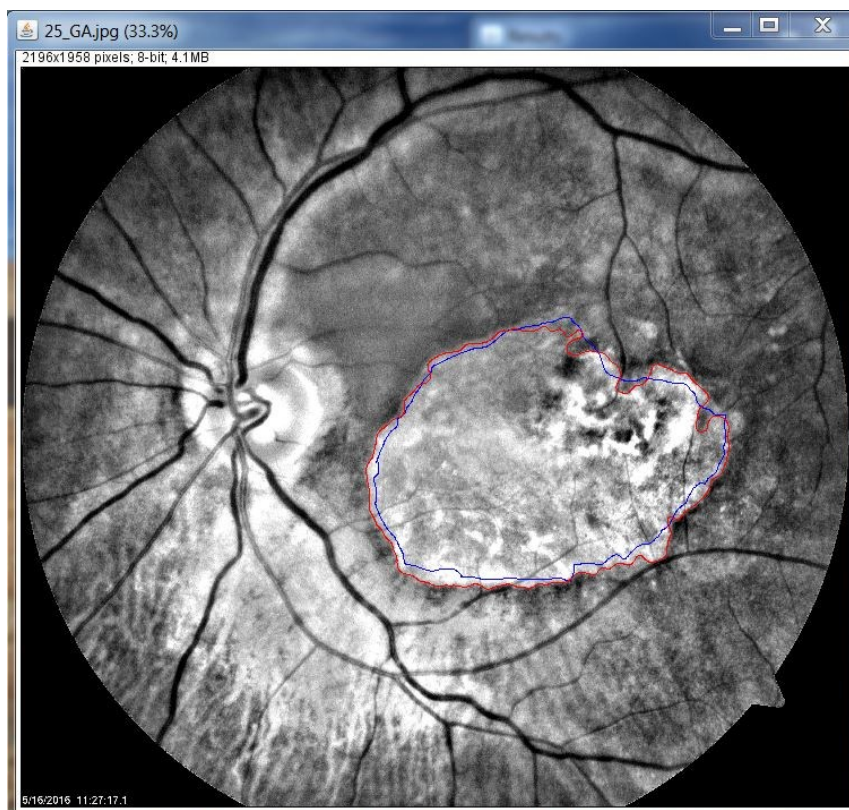
Obrázek 51: Doostření pomocí Sharp filtru



Obrázek 52: Metoda CLAHE pro zvýšení kontrastu



Obrázek 53: Iniciální kontura

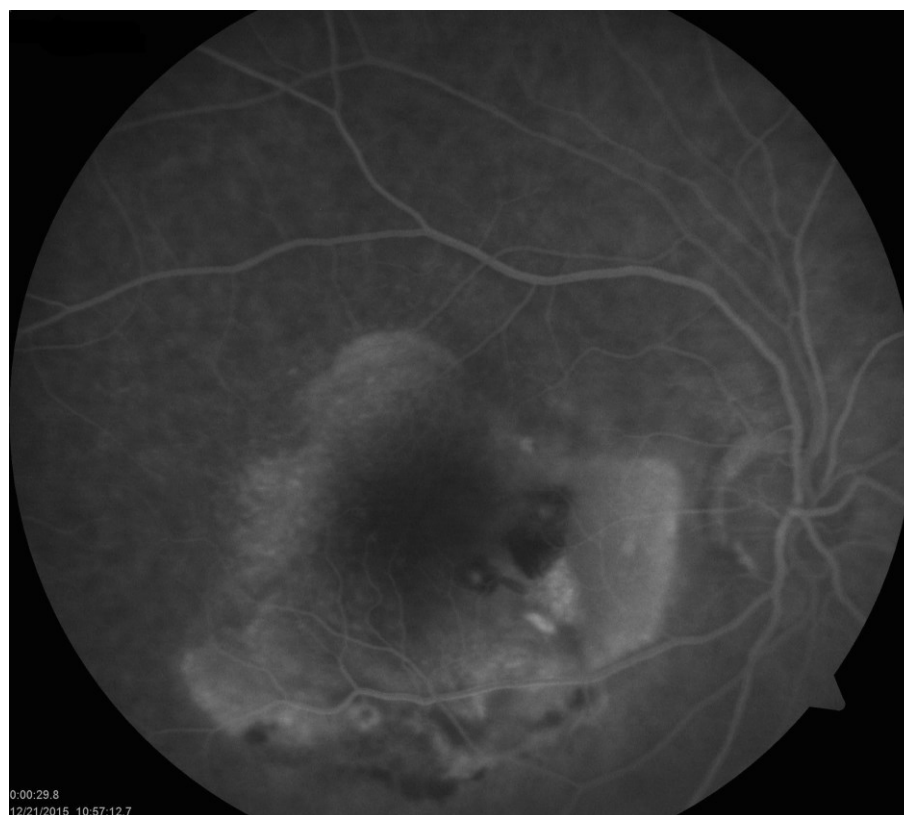


Obrázek 54: Ohraničení léze konturou

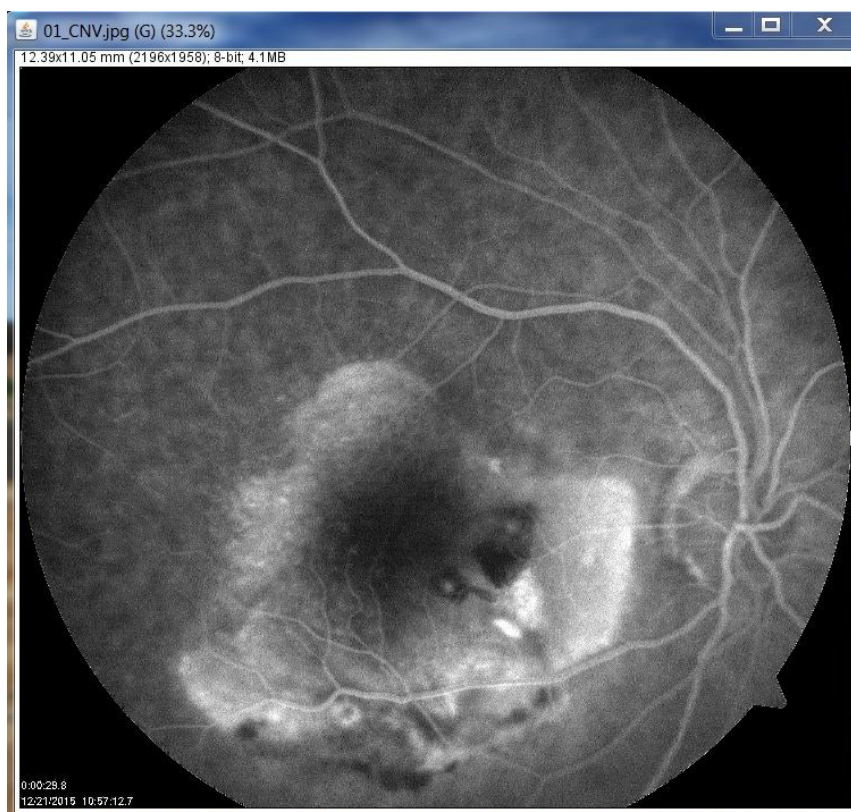
5.3.4 Výsledky měření pro pacienta 1

Čtvrtým pacientem je 78–letá žena, které byla diagnostikovaná vlhká forma VPMD s výskytem CNV.

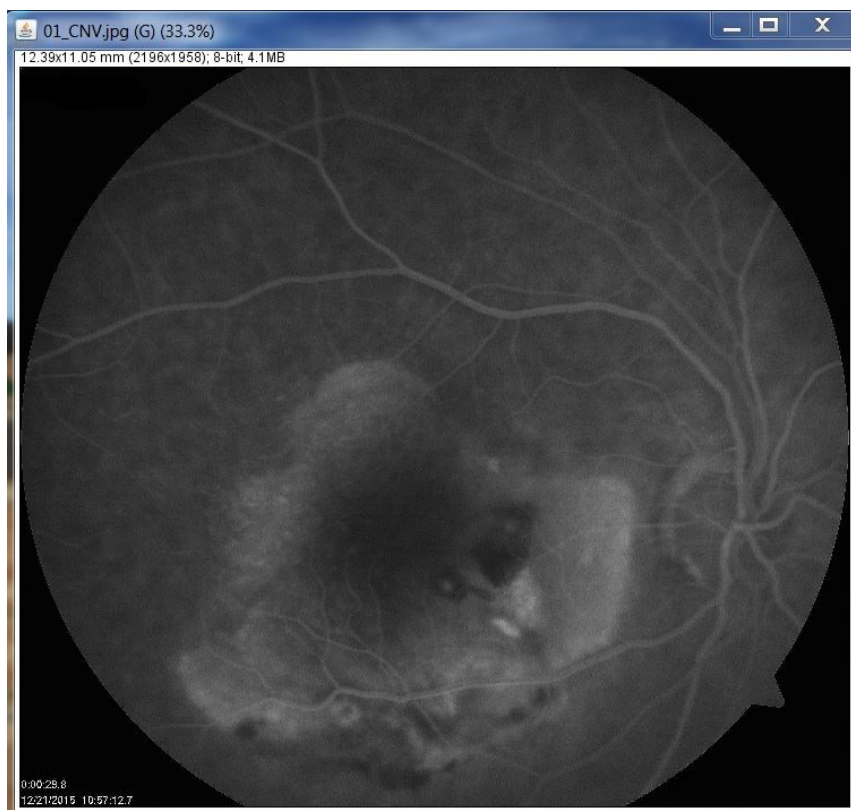
Výsledek měření pro tuto makulární lézi je 22,708 mm².



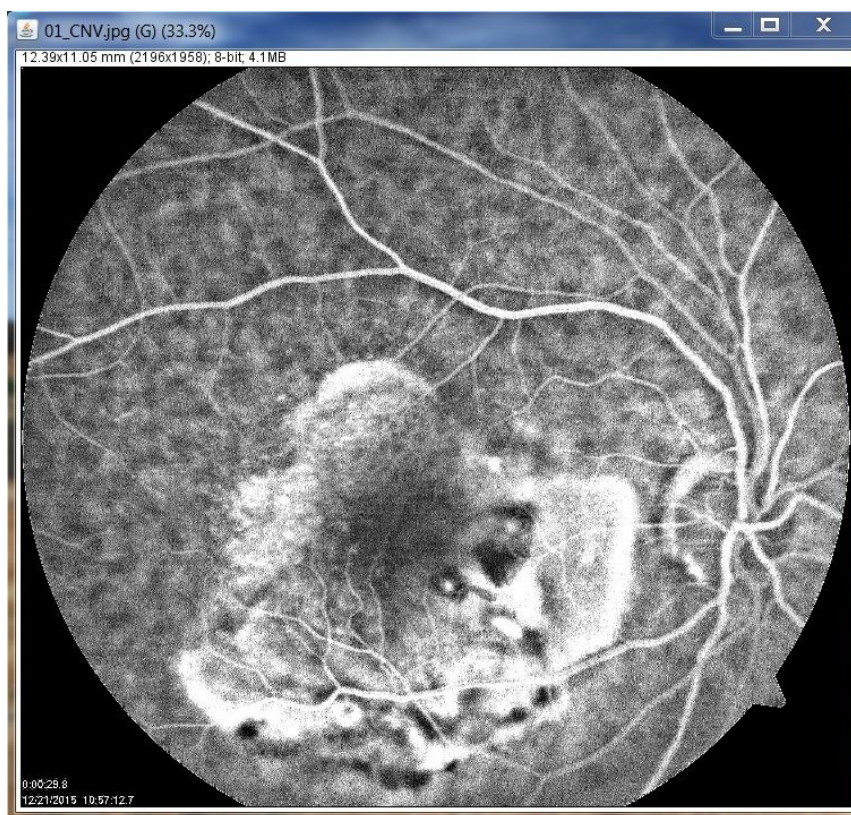
Obrázek 55: Snímek 72–leté pacientky s výskytem CNV. Foceno v režimu Red-Free



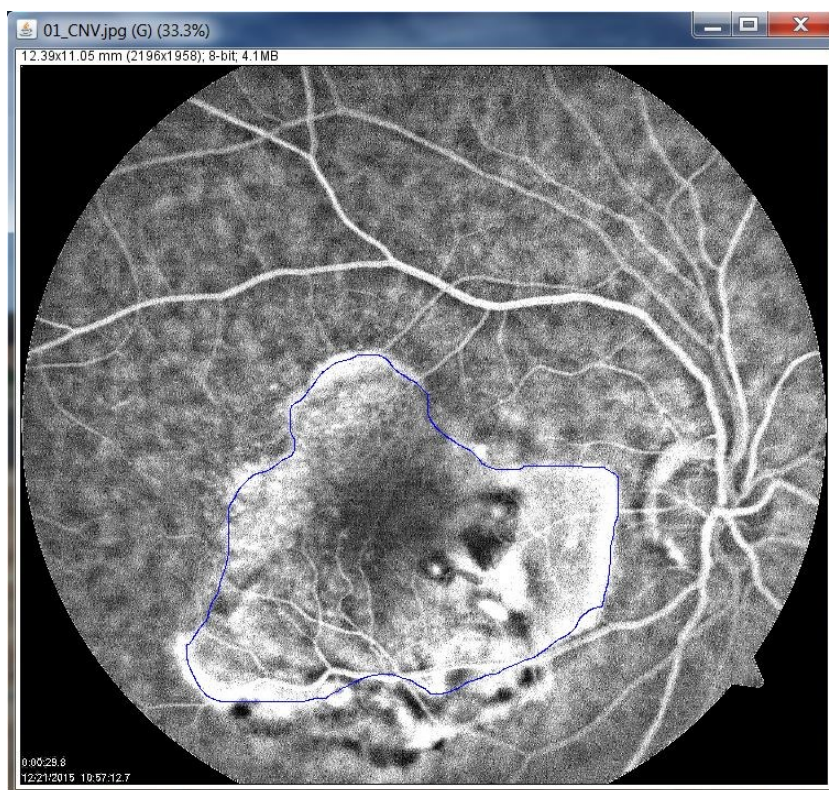
Obrázek 56: Úprava jasu



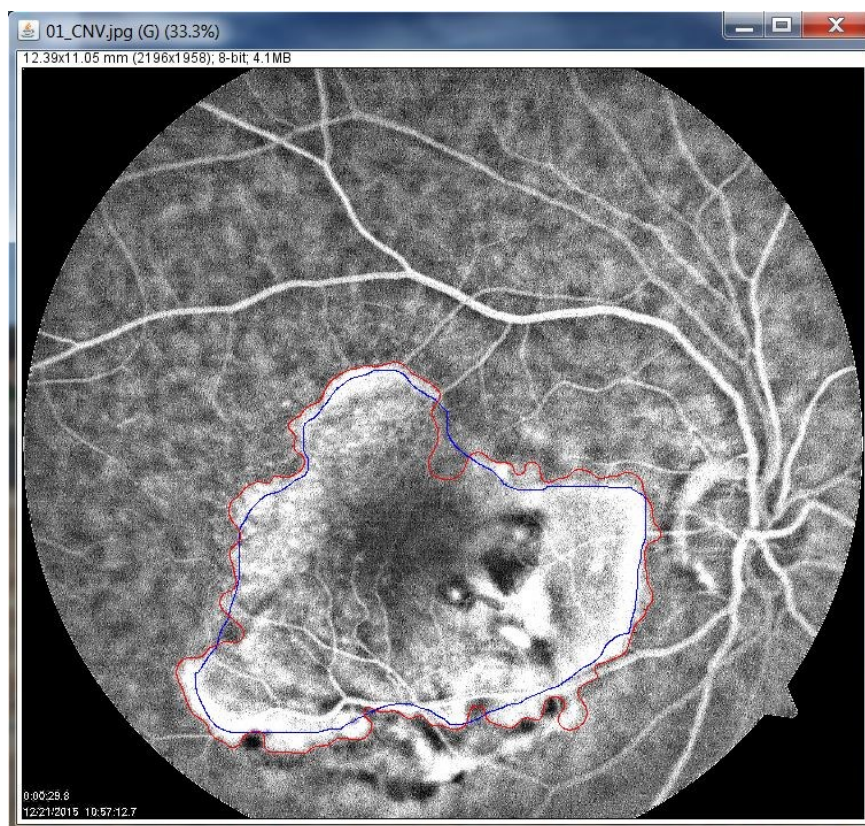
Obrázek 57: Doostření pomocí Sharp filtru



Obrázek 58: Metoda CLAHE pro úpravu kontrastu



Obrázek 59: Nákres iniciální kontury



Obrázek 60: Ohraničení makulární léze konturou

5.4 Statistické zhodnocení výsledků měření

Statistické zhodnocení patientských dat bylo provedeno pro dvě skupiny pacientů. První skupinu tvoří 31 snímků očního pozadí (18 žen a 13 mužů). Druhá skupina je tvořena 8–mi snímky s nálezy CNV (5 žen a 3 muži). Věkový průměr první skupiny je 79 let a druhé skupiny 77 let, což koresponduje se statistickými údaji o VPMD, která postihuje lidi nad 60 let. Pro každý patientský snímek bylo provedeno 5 měření, u kterých bylo dodrženo těchto několik základních podmínek:

1. U každého snímku byla provedena kalibrace s hodnotou průměru papily 1,76 mm.
2. U všech snímků bylo provedeno stejné předzpracování.
3. Byla dodržena podmínka, že iniciální kontura musí být co nejblíže viditelným hranám objektu.
4. Iniciální kontura byla kreslena z vnitřní plochy objektu.
5. Pro každý snímek bylo měření provedeno pětkrát, pokaždé s jinou iniciální konturou.
6. Hodnocen byl průměr jednotlivých měření a směrodatná odchylka pro každý snímek.

Všechny snímky byly foceny fundus kamerami různých značek. Některé byly snímkovány v režimu Red-Free. Aby mohlo být měření přesnější, bylo nutné snímkovat všechny snímky za stejných počátečních podmínek, které by zahrnovaly i stejné režimy nastavení fundus kamer, stejnou polohu každého pacienta. Faktory, které ovlivňují kvalitu výsledného snímku jsou jednak kvalita diagnostického přístroje, schopnosti lékaře s daným přístrojem manipulovat, a také chování a stav vyšetřovaného pacienta.

Z uvedených statistických výsledků, které byly zpracovány za pomoci tabulkového editoru Microsoft Excel, byly vypočítány směrodatné odchylky pro jednotlivá měření s využitím předdefinované funkce STDEVPA, která vychází ze vzorce (14).

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2} \quad (14)$$

N	...	počet hodnot
x_i	...	hodnota jednoho měření
\bar{x}	...	aritmetický průměr naměřených hodnot

Tyto dosažené výsledky, zejména nízké hodnoty směrodatných odchylek, které se u všech měření blížily nulové hodnotě, potvrdily dostatečnou robustnost algoritmu pro klinickou praxi.

Výsledky všech měření pro obě skupiny jsou uvedeny v tabulce č. 3 a v tabulce č. 4. Jednotlivé měření mezi pacienty se budou lišit z důvodu toho, že každý měl jinak rozvinuté stádium geografické atrofie. Progrese geografické atrofie se blokuje doplňováním vhodných vitamínů, antioxidantů, nebo jiných vhodných potravinových doplňků, jejichž vliv zkoumaly studie AREDS a AREDS 2. Účinnost těchto potravinových doplňků by byla také možná sledovat v delším čase, protože rozvoj GA je daleko pomalejší než u vlhké formy, která se rozvíjí mnohem rychleji a dá se blokovat anti-VEGF preparáty, jejichž účinnost v ČR sleduje Amadeus registr, ve kterém je přihlášena většina vitreoretinálních pracovišť.

Tabulka 3: Statistické vyhodnocení měření velikosti makulární léze pro soubor dat GA

GA soubor									
	Pohlaví	Věk	Pokus 1	Pokus 2	Pokus 3	Pokus 4	Pokus 5	PRŮMĚR	SMĚRODATNÁ ODCHYLKA
1	žena	66	27,089	27,464	27,781	27,638	27,291	27,453	0,245
2	žena	66	2,182	2,019	2,092	2,2	2,139	2,126	0,065
3	muž	72	5,786	5,792	5,931	5,682	5,786	5,795	0,079
5	muž	70	18,125	18,074	18,093	18,21	18,003	18,101	0,068
6	žena	83	17,409	17,419	17,389	17,421	17,403	17,408	0,012
7	žena	81	4,19	4,174	4,298	4,54	4,411	4,323	0,138
8	žena	95	3,415	3,423	3,39	3,434	3,415	3,415	0,014
9	žena	95	4,201	4,234	4,341	4,291	4,291	4,272	0,049
10	žena	67	10,435	10,415	10,38	10,392	10,456	10,416	0,028
11	žena	67	10,142	10,136	10,123	10,127	10,139	10,133	0,007
12	muž	70	11,642	11,655	11,638	11,621	11,645	11,640	0,011
13	muž	70	18,599	18,599	18,355	18,688	18,553	18,559	0,111
14	muž	73	18,242	18,311	18,232	18,211	18,267	18,253	0,034
15	žena	92	1,608	1,612	1,598	1,616	1,612	1,609	0,006
16	žena	92	2,458	2,51	2,423	2,467	2,472	2,466	0,028
17	muž	76	6,716	6,701	6,69	6,695	6,683	6,697	0,011
18	muž	76	6,858	6,834	6,868	6,871	6,839	6,854	0,015
19	muž	91	6,977	6,99	6,934	6,91	6,939	6,950	0,029
20	muž	91	7,742	7,753	7,738	7,743	7,763	7,748	0,009
21	muž	82	10,96	10,953	10,89	10,978	10,82	10,920	0,058
22	muž	82	20,227	20,32	20,19	20,24	20,231	20,242	0,043
23	žena	90	11,262	11,273	11,252	11,229	11,282	11,260	0,018
24	žena	90	11,834	11,946	11,952	11,928	11,919	11,916	0,043
25	žena	72	15,684	15,891	15,567	15,203	15,244	15,518	0,262
26	žena	95	4,784	4,81	4,762	4,69	4,791	4,767	0,042
27	žena	66	3,823	3,734	3,694	3,712	3,823	3,757	0,055
28	žena	66	6,374	6,365	6,382	6,389	6,356	6,373	0,012
29	muž	91	4,263	4,223	4,282	4,245	4,291	4,261	0,025
30	muž	91	9,169	9,221	9,145	9,173	9,21	9,184	0,028
31	žena	64	24,404	24,498	24,347	24,51	24,429	24,438	0,060
31	žena	64	24,404	24,498	24,347	24,51	24,429	24,438	0,060
	PRŮMĚR VĚKU	79							

Tabulka 4: Statistické vyhodnocení výsledků měření pro soubor dat CNV

CNV soubor									
	Pohlaví	Věk	Pokus 1	Pokus 2	Pokus 3	Pokus 4	Pokus 5	PRŮMĚR	SMĚRODATNÁ ODCHYLKA
1	žena	78	22,708	22,708	22,838	22,452	22,172	22,576	0,238
2	žena	78	0,632	0,643	0,698	0,61	0,646	0,646	0,029
3	muž	72	2,23	2,24	2,51	2,293	2,239	2,302	0,106
4	žena	72	4,779	4,62	4,509	4,603	4,603	4,623	0,087
5	žena	72	7,346	7,329	7,392	7,42	7,23	7,343	0,065
6	muž	79	1,428	1,435	1,421	1,418	1,432	1,427	0,006
7	žena	95	52,257	52,32	52,332	52,234	52,223	52,273	0,045
8	muž	71	20,21	20,276	20,29	20,253	20,22	20,250	0,031
	PRŮMĚR VĚKU	77							

Ověření výsledků správnosti měření velikosti ploch lézí je velmi těžké, neboť nebylo k dispozici srovnání s jiným způsobem, který by tyto výsledky dokázal stanovit. Přínosné by také bylo hodnotit vývoj nemoci v čase. Bohužel nebylo možné získat historická data měření pro pacienty, kteří byli zahrnuti do měření pro tuto práci.

Pacientů, kteří byli zahrnuti do měření CNV, bylo méně z důvodu toho, že záměrem práce bylo, aby nástroj uměl počítat hlavně velikost geografické atrofie. Časem se ukázalo, že nástroj je schopen poměrně přesně ohraničovat i léze vlhké formy VPMD.

Závěr

Hlavním cílem této práce bylo vyvinout nástroj, který by dokázal být pomocníkem lékařů, kteří se zabývají diagnostikou a vývojem věkem podmíněné makulární degenerace. Prvním úkolem bylo seznámit se s prací očních lékařů v jejich ambulancích, a také s tím, s jakými diagnostickými nástroji každodenně pracují.

Ve spolupráci s lékaři byl získán soubor pacientů s diagnostikovanou makulární degenerací v různých stádiích této nemoci, jejichž snímky byly využity při tvorbě programu pro segmentaci makulárních lézí. Hlavním záměrem bylo vyvinout algoritmus, který by zvládl segmentovat zejména geografické atrofie v terminálním stádium suché formy VPMD. Při ověřování výsledků na těchto datech byla zjištěna vysoká spolehlivost algoritmu, a proto byly zkoumány zároveň snímky, kde byla diagnostikována také vlhká forma VPMD.

Práce samotného algoritmu byla vyvíjena na snímcích získaných z fundus kamer různých značek a jeho funkci bylo možné zautomatizovat ve fázi předzpracování, kdy je použita stejná úprava snímku na všechna získaná data. Ve fázi segmentace je nutný zásah uživatele, který velmi jednoduše vymezí iniciační konturu, která se následně sama rozšíří k okrajům sledovaného objektu. Posledním krokem algoritmu je výpočet plochy, kterou kontura ohraničuje. Zde je také nutný zásah uživatele, který provede kalibraci měření, aby bylo možné provést správný výpočet této plochy. Je tedy nutno poznamenat, že algoritmus se nedal zcela zautomatizovat, ale je proveden tak, aby zásah uživatele byl co nejjednodušší a nezatěžoval tak časově lékaře, který by se samotné práci s programem musel věnovat nadměrně dlouho.

Výsledky zpracování snímků se jevily jako nadějně, a proto bylo provedeno několik měření pro každý snímek očního pozadí, který byl k dispozici. Soubor dat byl tedy tvořen snímky suchých i vlhkých forem onemocnění. Z těchto měření byla vypočtena téměř nulová směrodatná odchylka, která podává informaci o spolehlivosti celého algoritmu.

Vzhledem k dosaženým výsledkům a splnění všech vymezených cílů této práce by bylo na zvážení i další testování vyvinutého algoritmu v klinické praxi, kde by se mohl využít jako pomocník pro sledování vývoje věkem podmíněné makulární degenerace, nebo se také dále rozšířit na jiná onemocnění, která by bylo potřeba podobně zhodnotit. Protože nebyla k dispozici historická data měření pacientů, nebylo možné toto sledování provést v této práci a mohlo by být úkolem další práce, která by dokázala sledovat a hodnotit výsledky pacientů v delším časovém horizontu.

Tvorba této diplomové práce byla tedy nejen obohacením znalostí autorky z pohledu způsobů segmentace objektů v patientských snímcích, ale také rozšířením obzorů ve spolupráci s lékaři a pochopení, jakým způsobem pracují a s jakými úskalími se setkávají při stanovení terapie pro toto neléčitelné onemocnění, jehož progresu se dá stále jen blokovat vhodnými preparáty.

Literatura

- [1] AGARWAL, Amar, Samuel BOYD a Robert C DREWS. *Diagnostic and imaging techniques in ophthalmology*. Panamá, Rep. of Panamá: Jaypee-Highlights Medical Publishers, c2009, xii, 182 pages. ISBN 9962678072.
- [2] BANKMAN, N. PHD, Isaac. *Handbook of Medical Image Processing and Analysis (Second Edition)*. Second Edition. USA: Elsevier, 2008. ISBN 978-0-12-373904-9.
- [3] BENEŠ, Pavel. *Přístroje pro optometrii a oftalmologii*. Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2015. ISBN 978-80-7013-577-8
- [4] BISWAS, Sambhunath. a Brian C. LOVELL. *Bézier and splines in image processing and machine vision*. London: Springer, c2008. ISBN 978-1-84628-956-9.
- [5] BRANDL, Caroline, Felix GRASSMANN, Julia RIOLFI a Bernhard WEBER. Tapping Stem Cells to Target AMD: Challenges and Prospects. *Journal of Clinical Medicine*. 2015, 4(2), 282-303. DOI: 10.3390/jcm4020282. ISSN 2077-0383. Dostupné také z: <http://www.mdpi.com/2077-0383/4/2/282/>
- [6] BRUCE JAMES, Larry Benjamin. *Ophthalmology: investigation and examination techniques*. Philadelphia: Butterworth-Heinemann, 2007. ISBN 9780750675864.
- [7] Carlos F. Gonzales, Melvin H. Becker, Joseph C. Flanagan. *Diagnostic imaging in ophthalmology*. S.l.: Springer, 2012. ISBN 978-1-4613-8577-6.
- [8] ČIHÁK, Radomír, Rastislav DRUGA (ed.) a Miloš GRIM (ed.). *Anatomie*. 2., upr. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2004, 673 s. ISBN 80-247-1132-x.
- [9] Degenerace makuly. *Degenerace makuly* [online]. Praha, 2008 [cit. 2017-04-24]. Dostupné z: <http://www.degeneracemakuly.cz/otestujte-se-na-makularni-degeneraci-VPMD>
- [10] Direct ophthalmoscopy. *Oculist.net* [online]. [cit. 2017-04-24]. Dostupné z: http://www.oculist.net/others/ebook/generalophthal/serverjava/arknoid/amed/vaughan/co_chapters/ch002/ch002_print_04.html
- [11] DOUGHERTY, Geoff. *Medical image processing: techniques and applications*. New York: Springer, c2011. Biological and medical physics, biomedical engineering. ISBN 1441997695
- [12] DUANGGATE, Cattleya a Bunyarit UYYANONVARA. A Review of Automatic Drusen Detection and Segmentation from Retinal Images. *3rd International Symposium on Biomedical Engineering*. 2008.
- [13] ERNEST, Jan. *Makulární degenerace: trendy v léčbě věkem podmíněné makulární degenerace*. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2010, 249 s. Aeskulap. ISBN 978-80-204-2363-4.
- [14] ETDRS chart. *Precision vision* [online]. Woodstock, USA, 2017 [cit. 2017-04-24]. Dostupné z: <http://www.precision-vision.com/product-category/etdrs-clinical-trial/etdrs-charts/>
- [15] Eye Examination. *Eye Concepts Optometry* [online]. Santa Monica, 2015 [cit. 2017-04-25]. Dostupné z: <http://www.bestoptometristsantamonica.com/best-eye-examination-in-santa-monica-ca/>
- [16] FERNANDO J. AREVALO, MD, FACS, *Retinal angiography and optical coherence tomography*. New York, NY: Springer, c2009, xviii, 471 s. ISBN 978-0-387-68987-6.

-
- [17] FITZPATRICK, J. Michael a Milan SONKA. *Handbook of Medical Imaging, Volume 2.: Medical Image Processing and Analysis*. 1. USA Washington: SPIE Press, 2000. ISBN 9780819477606.
- [18] GUOLAN, Lu a Fei BAOWEI. *Medical hyperspectral imaging: a review*. *Journal of Biomedical Optics*. 2013, 2014(19). DOI: 10.1117/1.JBO.19.1.010901.
- [19] HALIMAH BADIOZE ZAMAN. *Visual informatics: bridging research and practice, first International Visual Informatics Conference, IVIC 2009, Kuala Lumpur, Malaysia, November 11-13, 2009: proceedings*. New York: Springer, c2009. Lecture notes in computer science, 5857. ISBN 978-3642050350.
- [20] HECKBERT, Paul S. *Graphics gems IV*. Boston: AP Professional, c1994. ISBN 978-0123361554.
- [21] HEROUT, Pavel. *Java grafické uživatelské prostředí a čeština*. 1. vyd. České Budějovice: Kopp, 2001, 316 s. ISBN 80-7232-150-1
- [22] HEROUT, Pavel. *Učebnice jazyka Java*. 1. vyd. České Budějovice: Kopp, 2000, 349 s. ISBN 80-7232-115-3.
- [23] HLOŽÁNEK, Martin a Blanka BRŮNOVÁ. *Přístrojová technika v oftalmologii*. Praha: Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, 2006. ISBN 80-902160-9-9
- [24] CHMELÁŘ, Milan. *Lékařská přístrojová technika I*. Brno: Akademické nakladatelství CERM, 1995. Učební texty vysokých škol. ISBN 808586763x
- [25] CHRISTOPHER J. RAPUANO, *The Year Book of Ophthalmology*, Philadelphia, 2013. ISBN 978-1-4557-7284-1
- [26] *Iambiomed.*, Mumbai University, 2012 [cit. 2017-03-08]. Dostupné z: <http://www.iambiomed.com/index.php>
- [27] *ImageJ – Image Procesing and Analysis in Java* [online]. 2005: NIH GOV, 2005 [cit. 2017-04-25]. Dostupné z: <https://imagej.nih.gov/ij/index.html>
- [28] Introduction to Data Mining. *Introduction to Data Mining*. University of Minnesota, 2016 [cit. 2017-03-08]. Dostupné z: <http://www.users.cs.umn.edu/~kumar/dmbook/index.php#item3>
- [29] JACOB M. T. Blu, M. Unser, "A Unifying Approach and Interface for Spline-Based Snakes " *Proceedings of the SPIE International Symposium on Medical Imaging: Image Processing*, San Diego CA, USA, February 17-22, 2001, vol. 4322, Part I, pp. 340-347
- [30] JACOB M., T. Blu, M. Unser , "Efficient energies and algorithms for parametric snakes", Submitted to IEEE Transactions on Image Processing
- [31] JELINEK, Herbert F. a Michael J. CREE. *Automated image detection of retinal pathology*. Boca Raton: CRC Press, c2010. ISBN 978-0849375569.
- [32] KANAGASINGAM, Yogesan, Alauddin BHUIYAN a Michael D. ABRAMOFF. *Progress on retinal image analysis for age related macular degeneration*. Elsevier. 2014, 38, 20-42.
- [33] KOLÁŘ, Petr. *Věkem podmíněná makulární degenerace*. 1. vyd. Praha: Grada, 2008, 148 s. ISBN 978-80-247-2605-2.

-
- [34] KOUNTCHEV, Roumen a Barna L. IANTOVICS. *Advances in intelligent analysis of medical data and decision support systems*. Studies in computational intelligence, 473. ISBN 978-3-319-00029-9.
- [35] KOUT, Pavel. *Praktický JavaScript*. Vyd. 1. Brno: Zoner Press, 2004, 325 s. Encyklopedie webdesignera. ISBN 80-86815-00-5.
- [36] KUČHYNKA, Pavel. *Oční lékařství*. 1.vyd. Praha: Grada, 2007, [40], 768 s. ISBN 978-80-247-1163-8
- [37] Learning to read retinal OCT. *Ophthalmology Management* [online]. 2015 [cit. 2017-04-24]. Dostupné z: <http://www.ophtalmologymanagement.com/issues/2015/july-2015/learning-to-read-retinal-oct>
- [38] *Mizzou: The magazine of the Mizzou Alumni Association*. University of Missouri, 2012 [cit.2017-03-08]. Dostupné z: <http://mizzoumagarchives.missouri.edu/archives.php>
- [39] NEMA, H a Nitin NEMA. *Diagnostic procedures in ophthalmology*. Third edition. Philadelphia: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) LTD, 2014, xxii, 462 pages. ISBN 9350908522.
- [40] OpenCV, (*Open Source Computer Vision Library*) [online]. 2007: OpenCV, 2007 [cit. 2017-04-25]. Dostupné z: <http://opencv.org/>
- [41] Slit lamp Xcel® 400. *Reichert Technologies* [online]. USA, 2014 [cit. 2017-04-24]. Dostupné z: http://www.reichert.com/product_details.cfm?skuId=3018&skuTk=1044439616#.WP5mTI nyiYU
- [42] SONKA, Milan., Vaclav. HLAVAC a Roger BOYLE. *Image processing, analysis, and machine vision*. Fourth edition. ISBN 1-133-59360-7
- [43] SVOZÍLKOVÁ, Petra, Jarmila HEISSIGEROVÁ a Pavel DIBLÍK. *Diferenciální diagnostika v oftalmologii v obrazech*. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2015, 221 s. Aeskulap. ISBN 978-80-204-3393-0.
- [44] TAVARES, João Manuel R. S. a Renato M. Natal. JORGE. *Advances in computational vision and medical image processing: methods and applications*. Dordrecht: Springer, c2009. Computational methods in applied sciences (Springer (Firm)), v. 13. ISBN 978-1-4020-9086-8.
- [45] *Úvod do centrální nervové soustavy: Online kurz*. Praha [cit. 2017-03-08]. Dostupné z: <http://www.cnsonline.cz/>
- [46] Vlnková transformace e a její aplikace ve zpracování obrazu. *Katedra radioelektroniky ČVUT* [online]. 2015: České vysoké učení technické v Praze [cit. 2017-04-25]. Dostupné z: <http://radio.feld.cvut.cz/courses/E37EAA/>
- [47] WALEK, Petr, Martin LAMOŠ a Jiří JAN. *Analýza biomedicínských obrazů: Počítačová cvičení*. Brno, 2013. ISBN ISBN 978-80-214-4792-9.
- [48] WELLS, William M., Alan COLCHESTER a Scott DELP. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI'98: First International Conference, Cambridge, MA, USA*. 1. USA: Springer, 1998. ISBN 978-3-540-49563-5.

Seznam příloh

I. Příloha na DVD

Tabulka 5: Obsah přiloženého DVD

Adresář	Obsah adresáře
Pacienti soubor	Pacientská data
JAVA Runtime	Instalační knihovna JAVA aplikací
Aplikace	Aplikace Macular Analyzator
Zdrojový kód	Kompletní zdrojový kód aplikace Macular Analyzator
Text	Textová část diplomové práce v elektronické podobě
Hodnocení lékaře	Kopie hodnocení programu lékařem